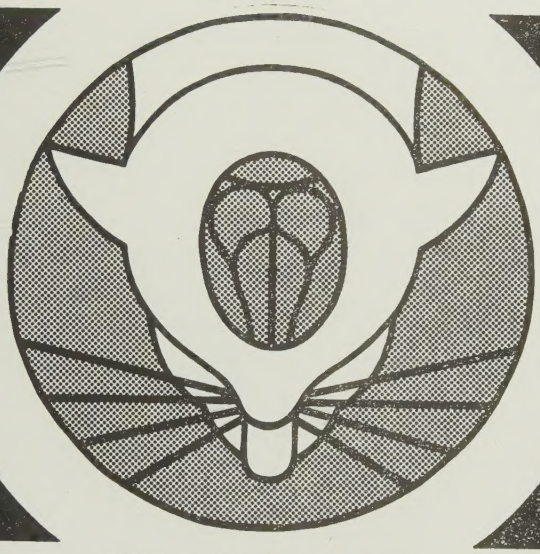
N° d'enregistrement au C.N.R.S.

THÈSE DE DOCTORAT ÈS SCIENCES NATURELLES

présentée à l'Université de ROUEN

par M. Jean COSTENTIN

pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences



SUJET DE LA THESE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MEDIATIONS HISTAMINERGIQUE ET DOPAMINERGIQUE CENTRALES DANS LA THERMOREGULATION CHEZ LA SOURIS

soutenue le 1975 devant la Commission d'Examen

Professeur	A. GRIBENSKI	Président
//	C. BOHUON	Examinateurs
//	H. CHALOPIN	
//	P. ROSSIGNOL	
//	J.C. SCHWARTZ	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le professeur A. GRIBENSKI

Nous le remercions d'avoir accepté de présider notre thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect pour sa cordiale bienveillance et la qualité de son enseignement que nous avons très largement appréciées au cours de notre D. E. A. et lors de la rédaction de notre thèse.

A Monsieur le professeur J. C. SCHWARTZ

Il nous a inspiré une partie de cette thèse sur un sujet en rapport avec ses travaux de renommée internationale.
Sa compétence et sa rigueur scientifique constituent pour nous un exemple. Sa bienveillante sollicitude et ses conseils ont été décisifs dans notre orientation. Nous avons essayé de nous montrer digne des enseignements reçus et de l'esprit de recherche qu'il a su développer en nous.
Qu'il trouve ici l'expression de notre indéfectible reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le professeur R. BOULU

Il nous a fait découvrir et aimer la pharmacodynamie et n'a cessé durant les années passées à ses côtés de nous donner le meilleur exemple de la compétence et de l'amabilité.
En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le professeur C. BOHUON

Son enseignement de biochimie et de toxicologie ont motivé notre internat en pharmacie. Sa compétence, sa notoriété en matière de catécholamines nous font particulièrement apprécier l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments respectueux et très reconnaissants.

A Monsieur le professeur P. ROSSIGNOL

Qui nous fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail. Connaissant sa compétence, sa rigueur scientifique et sa renommée pharmacologique, nous sommes particulièrement heureux d'avoir à bénéficier de sa bienveillance. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos hommages très respectueux et notre vive gratitude.

A Monsieur le professeur H. CHALOPIN

Nous avons été sensible à l'amabilité et à la compréhension qu'il nous a manifesté. Nous le remercions d'avoir bien voulu être membre de notre jury. Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments très respectueux.

A toute l'équipe du laboratoire de Pharmacodynamie et Physiologie de l'U. E. R. de Médecine et de Pharmacie de ROUEN

En particulier nous tenons à remercier Monsieur P. PROTAIS pour son remarquable esprit de coopération.
Madame EMERY - GANTIER et Monsieur R. DIOME pour leur assistance technique dévouée et amicale.

S O M M A I R E

1 ___ I N T R O D U C T I O N

1.1 -GENERALITE SUR LA THERMOREGULATION p. 1

1.2 -HISTAMINE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL p. 8

1.2.1 -Chimie de l'histamine p. 8

1.2.2 -Synthèse de l'histamine au niveau du système nerveux p. 9

1.2.3 -Distribution cérébrale,cellulaire et subcellulaire p. 10

1.2.4 -Catabolisme de l'histamine p. 14

1.2.5 -Facteurs influençant le métabolisme ou la libération de l'histamine p. 17

1.2.6 -Hypothèses sur les voies histaminergiques p. 19

1.2.7 -Les effets de l'histamine sur le système nerveux p. 20

1.2.8 -Les récepteurs d'activité de l'histamine p. 27

1.2.9 -Conclusions sur l'hypothèse d'un rôle neuromédiateur de l'histamine p. 29

1.2.10 -Suggestions d'un rôle médiateur de l'histamine dans la thermorégulation p. 30

1.3 -RAPPELS SUR LA MEDIATION DOPAMINERGIQUE p. 32

1.3.1 -Physiologie des neurones dopaminergiques p. 32

1.3.2 -Modifications induites du métabolisme ou de l'activité fonctionnelle des neurones dopaminergiques p. 35

1.3.3 -Les voies dopaminergiques p. 41

1.3.4 -Suggestions d'un rôle médiateur de la dopamine dans la thermorégulation p. 43

1.4 -BUTS ET PRINCIPES DE NOS EXPERIMENTATION p. 46

2 ___ METHODOLOGIE

2.1 -Animaux d'expérience p. 47
2.2 -Prise de la température p. 48
2.3 -Injections intracérébroventriculaires p. 49
2.4 -Dosage de l'histamine cérébrale p. 53
2.5 -Mesure de l'activité motrice p. 57
2.6 -Traitement statistique des résultats p. 58
2.7 -Préparation des formes injectables p. 59
2.8 -Justifications des conditions expérimentales p. 60

3 ___ HISTAMINE ET THERMOREGULATION
RESULTATS

3.1 MODIFICATION DU METABOLISME DE L'HISTAMINE ENDOGENE p. 66
3.1.1 -Effet d'une charge systèmique en L-histidine sur la concentration cérébrale d'histamine p. 66
3.1.2 -Action de la L-histidine sur la température p. 69
3.1.3 -Action d'inhibiteurs de l'histidine-décarboxylase sur la température p. 72
3.1.4 -Effet de l'administration simultanée de L-histidine et d'un inhibiteur de l'histidine décarboxylase sur la température p. 74
3.1.5 -Effet de l'innhibition du catabolisme de l'histamine sur la température p. 77
3.1.5.1 -Action de l'amodiaquine sur la température p. 77
3.1.5.2 -Action des antihistaminiques sur la température p. 79
3.2 -ACTION AU NIVEAU DES RECEPTEURS p. 82
3.2.1.1 -Effet d'injections intracérébroventriculaires d'histamine sur la température p. 82
3.2.1.2 -Comparaison de l'action hypothermisante de l'histamine administrée par voie i.c.v. et par voie i.p. p. 84

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544711_0006

3.2.2 -Effet de l'administration intracérébroventriculaire d'analogues de l'histamine sur la température p. 86

3.2.3 -Effet d'un métabolite de l'histamine ,la 3-méthyl-histamine,sur la température p. 89

3.2.4 -Effet d'un inhibiteur de la méthylation sur l'hypothermie induite par l'histamine exogène p. 92

3.2.5 -Effet des anti-histaminiques sur l'hypothermie induite par l'histamine exogène p. 94

3.3 -DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS. p. 98

4 —— D O P A M I N E E T T H E R M O R E G U L A T I O N
R E S U L T A T S

4.1 -MODIFICATION DU METABOLISME DE LA DOPAMINE ENDOGENE p. 105

4.1.1 -Effet d'un accroissement de la synthèse de la dopamine sur la température p. 105

4.1.1.1-Effet de l'administration de l'acide aminé précurseur de la dopamine p. 107

4.1.1.2-Effet de l'administration d'un inhibiteur de la dopamine béta hydroxylase sur l'hypothermie produite par la L-DOPA. p. 112

4.1.2 -Effet des agents libérateurs de la dopamine sur la température p. 116

4.1.2.1-Effet de l'amphétamine sur la température p. 116

4.1.2.2-Effet de l'amantadine sur la température p. 121

4.1.3 -Effet de la destruction des neurones catécholaminergiques sur l'action hypothermisante de la L-DOPA. et de la dexamphétamine p. 124

4.1.4 -Effet de l'inactivation des neurones sérotoninergiques sur l'action hypothermisante de la L-DOPA et de la dexamphétamine p. 129

4.2 - EFFET DES AGENTS BLOQUANT LES RECEPTEURS CATECHOLAMINERGIQUES SUR LES EFFETS HYPOTHERMISANTS DES AGENTS METTANT EN JEU LES NEURONES CATECHOLAMINERGIQUES p. 135

4.2.1 - Effet d'un blocage des récepteurs alpha-adrénergiques sur l'action hypothermisante de la L-DOPA. et de la dexamphétamine p. 135

4.2.2 - Effet d'un blocage des récepteurs dopaminergiques centraux sur l'action hypothermisante de la L-DOPA. et de la dexamphétamine p. 138

4.2.2.1 - Effet d'un blocage spécifique des récepteurs dopaminergiques, au moyen du pimozide, sur l'action hypothermisante des agents mettant en jeu les neurones catécholaminergiques

4.2.2.2 - Effet du halopéridol sur l'hypothermie induite par la L-DOPA. et la dexamphétamine

4.2.2.3 - Discussion p. 144

4.3 - EFFET DES AGONISTES DIRECTS DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES SUR LA TEMPERATURE p. 145

4.3.1 - Effet de l'apomorphine sur la température p. 145

4.3.1.1 - Administration intra-péritonéale d'apomorphine p. 146

4.3.1.2 - Administration intracérébroventriculaire d'apomorphine p. 148

4.3.1.3 - Discussion p. 148

4.3.2 - Effet du piribédile sur la température p. 150

4.4 - EFFET DES AGENTS BLOQUANT LES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR LES AGONISTES DIRECTS DE CES RECEPTEURS p. 154

4.4.1 - Effet du halopéridol et du pimozide sur l'action hypothermisante de l'apomorphine p. 154

4.4.2 - Effet du halopéridol et du pimozide sur l'action hypothermisante du piribédile p. 156

4.5 - ESSAI DE MISE EN EVIDENCE D'UN NEURONE AMINERGIQUE RELAYANT L'EFFET DE LA STIMULATION DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES p. 159

4.5.1 _ Effet d'un blocage des récepteurs alpha-adrénergiques sur l'hypothermie induite par la stimulation des récepteurs dopaminergiques p. 15[illegible]

4.5.2 _ Effet du blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques sur l'effet hypothermisant de la stimulation des récepteurs dopaminergiques p. 162

4.5.3. _Effet d'une exclusion fonctionnelle des neurones sérotoninergiques sur l'effet hypothermisant de l'apomorphine p. [illegible]

4.5.3.1 _Effet de la destruction sélective des neurones sérotoninergiques sur l'action hypothermisante de l'apomorphine p. [illegible]

4.5.3.2 _Effet de l'inhibition de la biosynthèse de la sérotonine sur l'action hypothermisante de l'apomorphine p. [illegible]

4.5.3.3 _Discussion p. [illegible]

4.6 _MODIFICATIONS INDUITES DE LA SENSIBILITE DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES IMPLIQUES DANS LA THERMOREGULATION p. 171

4.6.1 _Essai de désensibilisation par administration chronique d'un agoniste direct p. 171

4.6.2 _Vitesse d'installation de la désensibilisation aux effets hypothermisants d'un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques p. 173

4.6.3 _Persistance de l'état de désensibilisation aux effets hypothermisants de l'apomorphine p. 175

4.6.4 -Recherche d'une induction d'enzymes du système oxydasique des microsomes à l'origine de la désensibilisation aux effets hypothermisants de l'apomorphine p. 160

4.6.5 -Recherche d'une adaptation aspécifique dirigée contre l'hypothermie p. 164

4.6.5.1 -Recherche d'une modification de sensibilité à l'action hypothermisante de différents agents chez les animaux devenus insensibles à celle de l'apomorphine p. 164

4.6.5.2 -Essai de désensibilisation sans hypothermie p. 167

4.6.6 -Modification des effets d'un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques aprés un traitement par la 6-hydroxy.dopamine p. [illegible]

4.6.6.1 -Effets précoces d'un traitement par la 6-hydroxy dopamine sur les actions produites par l'apomorphine sur la température et l'activité motrice p. 169

4.6.6.2 -Durée des modifications induites par le traitement par la 6-hydroxy.dopamine sur l'action hypothermisante de l'apomorphine p. 171

4.6.6.3 -Discussion p. [illegible]

4.6.7 -Hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques induite par l'administration chronique d'un antagoniste p. 176

4.7 -DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS p. 184

4.7.1 -Existence de neurones dopaminergiques centraux intervenant dans la thermorégulation p. 200

4.7.2 -Caractéristiques des récepteurs dopaminergiques à fonction thermorégulatrice p. 207

4.7.3 -Finalité de ce système et conclusion p. 210

5 ____ B I B L I O G R A P H I E p. 211

RECOMMANDATION POUR L'UTILISATION DE LA BIBLIOGRAPHIE

Nous avons, pour faciliter l'accès aux références citées dans le texte, traité la bibliographie en deux parties :

- la première partie (p.221 à 242) regroupe les références correspondant à l'histamine
- la deuxième partie (p.243 à fin) rassemble les références traitant de la dopamine et des généralités sur la thermorégulation.

DEFINITION DE QUELQUES TERMES UTILISES DANS L'EXPOSE

Neurone aminergique : neurone dont la stimulation est transmise à l'effecteur ou à un neurone post-synaptique par l'intermédiaire d'une amine libérée sous l'influence de cette stimulation.

Récepteur aminergique : site cellulaire dont l'association avec une amine biogène à rôle médiateur est à l'origine d'un effet déterminé.

Agoniste direct : substance qui stimule directement un type déterminé de récepteur.

Agoniste indirect : substance qui stimule par l'intermédiaire de la mobilisation d'un médiateur un type déterminé de récepteur d'activité.

L I S T E D E S A B R E V I A T I O N S U T I L I S E E S D A N S L E T E X T E .

ACh.	acétylcholine
CA.	catécholamines
DA.	dopamine
DOPA.	dihydroxyphénylalanine
HA.	histamine
H.D.	histidine-décarboxylase
H.M.T.	histamine-méthyle-transférase
5-HT.	5-hydroxytryptamine = sérotonine
5-6-DHT.	5-6-dihydroxytryptamine
L-His.	L-histidine
NA.	noradrénaline
6-OH.DA.	6-hydroxydopamine
i.p.	intra péritonéale
s.c.	sous cutané

1.1_ GENERALITES SUR LA THERMOREGULATION

L'homéothermie représente un perfectionnement phylogénétique important. Les espèces évoluées ont progressivement adapté la plupart de leurs systèmes biologiques à un fonctionnement optimum dans un intervalle de température volontiers étroit. Le maintien à un niveau stable de la température centrale devient dès lors impératif.

L'homéotherme comporte, imbriqués, un "noyau central" à température constante et une "écorce" poïkilotherme pourvue d'éléments récepteurs capables de susciter les réactions qui assureront l'homéostasie thermique du milieu intérieur.

L'hypothalamus règle et coordonne le fonctionnement de deux groupes de systèmes aux effets antagonistes, les uns thermolytiques, les autres thermogéniques. Il reçoit pour ce faire diverses informations sur la "situation thermique" à différents niveaux de l'organisme. Il compare l'état instantané au "niveau de référence" dont il est le siège ("Set point" des auteurs anglo-saxons). Il met en jeu les mécanismes capables de maintenir ou de rétablir l'état d'équilibre.

Il existe différents types de récepteurs cutanés thermosensibles : les uns sont sensibles au froid, les autres au chaud. Pour chacun de ces types on distingue ceux qui renseignent sur la température absolue atteinte (récepteurs statiques) et ceux qui traduisent la vitesse de la variation thermique (récepteurs dynamiques).

Des récepteurs profonds ont été décrits dans les veines, les muqueuses, les viscères, ainsi qu'au niveau médullaire. Enfin l'hypothalamus est directement sensible à la température du sang qui le perfuse.

Il existe au niveau hypothalamique une spécificité fonctionnelle régionale. Des expériences, d'ablation bilatérale ou de stimulations hypothalamiques localisées à certaines aires, ont permis de situer les centres thermogéniques et thermolytiques. Les premiers siègent au niveau de l'hypothalamus postérieur, alors que les derniers se situent dans les régions préoptiques et supraoptiques. Des études électrophysiologiques (HELLON, I970) ont permis de distinguer plusieurs types de neurones selon leur réponse à des variations locales de la température. Certains ne répondent qu'à une baisse, d'autres à un accroissement de la température hypothalamique. Quelques uns de ces neurones seraient également influencés par une variation thermique de même sens du milieu extérieur. Ces neurones sensibles à des stimuli centraux et périphériques assureraient leur convergence en vue d'une même réponse. Les neurones thermosensibles ne représenteraient que I0 % environ des neurones hypothalamiques impliqués dans la thermorégulation. A côté d'eux, la majorité des neurones a une activité électrique qui n'est influencée, ni par la température locale, ni par la température ambiante. Ce sont ces neurones qui établiraient un niveau de référence, "set point", véritable étalon pour le système thermorégulateur. On situe généralement ces neurones "thermostat" au niveau de l'hypothalamus postérieur. Leur niveau de réglage selon l'hypothèse de MYERS et YAKSH (I97I) dépendrait du rapport intrinsèque entre les ions sodium et calcium. Un excès relatif d'ions sodium déplacerait le réglage vers une température plus élevée, à l'inverse un excès relatif d'ions calcium induirait une hypothermie. Ainsi pour FEIDBERG (I97I) il existerait un "frein calcique" au rythme de décharge des neurones non thermosensibles, et un "accélérateur sodique".

C'est au niveau de l'hypothalamus antérieur que semblent aboutir les principales afférences des systèmes informateurs précités. C'est également à ce niveau qu'agiraient les pyrogènes bactériens ou leucocytaires et certains des médicaments interférant avec les fonctions thermorégulatrices (antipyrétiques, anesthésiques...). C'est encore au niveau de l'hypothalamus antérieur que la NA. et la 5 HT., dont FEIDBERG et MYERS (I963, I964, I965) ont souligné le rôle dans la thermorégulation, exercent leurs effets. Après administration i. c. v. chez le chat, ces deux amines produisent des actions opposées : hypothermie pour la NA. et hyperthermie pour la 5 HT.

Ces auteurs imaginèrent un système de régulation constitué par ces deux types de neurones aminergiques aux effets antagonistes.

Ces constatations en fait ne peuvent être extrapolées. Les effets diffèrent, selon la dose et la voie d'administration des amines, et en fonction de l'espèce animale utilisée, (revue de FEIDBERG, I968). Malgré les nombreux travaux consacrés à l'étude de ces médiations, beaucoup d'inconnues subsistent encore.

Les effets de la stimulation des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques de l'hypothalamus antérieur, pourraient être relayés par des neurones cholinergiques (MYERS, I969). Ces derniers neurones semblent véhiculer des influx efférents à cette structure.

L'intervention de l'ACh. a été précisée par les travaux de HULST et DE WIED (I967), MYERS et YAKSH (I968, I969), et de LOMAX et COLL. (I969).

L'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes des divers types de récepteurs cholinergiques a permis d'identifier deux types de ces récepteurs mis en jeu dans la thermorégulation, les uns dits nicotiniques, les autres muscariniques.

Ces trois médiateurs privilégiés de la thermorégulation, (NA., 5 HT., ACh.) ont fait l'objet d'expérimentations très diverses dont nous allons maintenant schématiser les principes.

Ces expérimentations ont eu pour point de départ la mise en évidence de l'amine considérée, au niveau de l'hypothalamus, alors même que son rôle de neuromédiateur était établi. Parfois des études histologiques ont pu préciser l'anatomie de la voie aminergique.

L'attention s'est portée ensuite sur les modifications thermiques observées chez l'animal dans différentes circonstances telles que :

- L'administration de l'amine par différentes voies : injections systémiques quand l'amine est supposée franchir la barrière hématoencéphalique, sinon administration intracérébroventriculaire ou intracisternale, parfois encore administration localisée à certaines aires hypothalamiques par micro injections ou iontophorèse.

- L'administration de divers agents capables de modifier le métabolisme ou le fonctionnement des neurones aminergiques étudiés : précurseurs de l'amine, inhibiteurs des enzymes impliqués dans sa synthèse ou son catabolisme, substances interférant avec son stockage, sa libération, sa recapture, précurseurs de faux médiateurs....

- La destruction sélective des neurones dont on étudie la fonction, par des techniques physiques (section, électrocoagulation) ou chimiques (administration de substances ayant une toxicité sélective pour ces neurones).

- L'administration par différentes voies d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs d'activité de l'amine.

- La stimulation électrique de structures riches en corps cellulaires des neurones étudiés.

Des techniques électrophysiologiques ont permis d'enregistrer les potentiels d'action évoqués par des injections localisées ou iontophorétiques des amines.

Des études neurochimiques ont mis en évidence des modifications de la vitesse de renouvellement de l'amine considérée lors de l'exposition des animaux à des températures ambiantes sollicitant leurs mécanismes thermorégulateurs.

Les effecteurs de la commande thermorégulatrice hypothalamique sont divers. On schématisera successivement les réponses au refroidissement et les réponses au réchauffement.

La déperdition calorique du corps est proportionnelle au gradient positif de température existant entre la peau et le milieu ambiant. Cette déperdition s'effectue par radiation, convection et conduction. Pour lutter contre une température ambiante basse, l'organisme utilise différents moyens.

- Il baisse la température cutanée en diminuant le transfert de chaleur du "noyau central" vers "l'écorce". Il y parvient par un court-circuit calorique artério-veineux. Grâce à leur configuration anatomique, les artères entourées des veines transmettent à ces dernières une partie de leur chaleur. C'est le "pre-cooling" des auteurs anglo-saxons. Le transfert de chaleur est, encore et surtout, diminué grâce à une vasoconstriction mise en jeu de façon directe par le système orthosympathique, ou de façon humorale par l'adrénaline médullosurrénalienne. Il en résulte une diminution du débit sanguin cutané, d'où une baisse de la température cutanée et partant du gradient thermique avec le milieu ambiant.

Certaines espèces animales peuvent accroître leur isolation thermique par hérissement des plumes ou piloérection. La réaction anserine est la persistance chez l'homme de cette réponse sous contrôle orthosympathique.

On peut citer encore dans le cadre de ces moyens de baisse de la thermolyse, la recherche instinctive ou volontaire de la chaleur. Outre cette baisse de la thermolyse, l'organisme dans sa défence contre le froid peut accroître sa thermogénèse. Le frisson constitue un moyen efficace puisqu'il peut permettre de doubler le métabolisme de base. Il est mis en jeu par une région dorso-médiane de l'hypothalamus, ses voies effectrices suivent les voies extra-pyramidales. L'accroissement de la thermogénèse par stimulation hormonale du métabolisme de base est un processus efficace, mais son déclenchement lent le fait intervenir beaucoup plus dans les phénomènes d'adaptation, d'acclimatation, que dans les réponses rapides. Il fait intervenir entre autres, l'adrénaline, la noradrénaline, la thyroxine. L'accroissement métabolique se fait aux dépens des substrats glucidiques (glycogénolyse) et lipidiques (lipolyse particulièrement active au niveau de la graisse brune). Pour lutter contre l'échauffement l'organisme a plusieurs possibilités. Il peut transférer de façon accrue de la chaleur du "noyau central" vers "l'écorce" par une vasodilatation capillaire contrôlée par le système nerveux autonome. Il peut dissiper des calories en les fourniasant pour la vaporisation de l'eau. Celle-ci s'effectue, de façon variable selon les espèces animales, au niveau des muqueuses respiratoires. Elle peut être accrue par polypnée. Cette vaporisation de l'eau peut siéger encore au niveau cutané, c'est la sudation. Elle met en jeu les glandes sudoripares à innervation sympathique mais où s'exerce une médiation cholinergique. Dans ces deux modalités de vaporisation de l'eau , outre le gradient thermique entre le corps et le milieu ambiant, le degré hygrométrique du milieu intervient de façon majeure.

La mise en évidence des médiations noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques dans les fonctions thermorégulatrices de

l'hypothalamus a fait suite aux études neurochimiques concernant ces neurones.

La dopamine et plus encore l'histamine ont été longtemps délaissées par les neurobiologistes. La DA. n'était considérée que comme intermédiaire métabolique de la biosynthèse de la noradrénaline. CARLSSON (1959) a observé que certaines régions cérébrales presque dépourvues de NA. présentaient des concentrations élevées en DA. L'existence de neurones spécifiquement dopaminergiques s'est bientôt imposée (revue de BERTLER et ROSENGREN, 1966). L'élan a été irrépressible quand des corrélations ont été établies entre des anomalies des neurones dopaminergiques nigro-néostriataux et la maladie de Parkinson.

Pour l'histamine le sursaut a été encore plus tardif. On peut même dire qu'il est seulement entrain de se produire.

Nous nous attacherons, dans la suite de cette introduction, à exposer les arguments qui imposent à notre avis la conviction d'un rôle médiateur de l'histamine au niveau du système nerveux central.

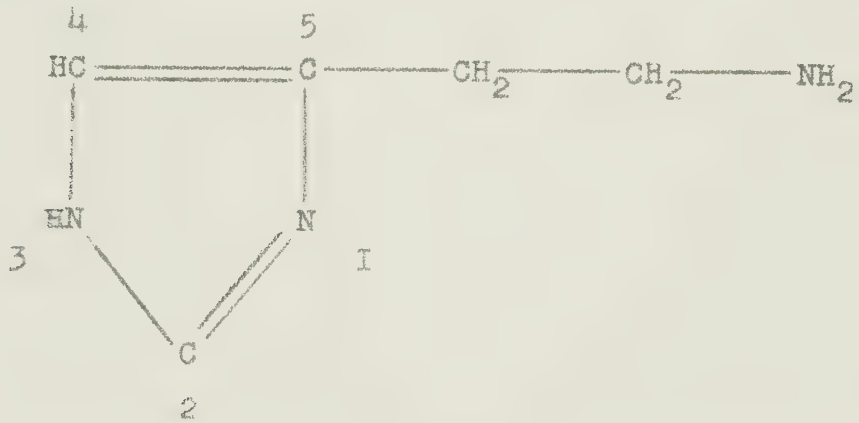
Nous rappellerons brièvement les principales données de la physiologie des neurones dopaminergiques. Nous insisterons en particulier sur les points qui ont orienté nos expérimentations afin d'éclairer leurs motivations et leur signification.

Nous ferons aussi le point sur l'état des connaissances permettant d'attribuer un rôle à ces deux amines dans les mécanismes thermorégulateurs centraux.

1.2 HISTAMINE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

1.2.2 CHIMIE DE L'HISTAMINE

L'histamine présente deux formes tautomères selon la position d'une double liaison de son noyau imidazole. Pour éviter les confusions que crée cette tautomèrie sur la numérotation des atomes du cycle, nous conviendrons d'utiliser la nomenclature recommandée pour l'histidine par HOFFMAN (1953). Elle assigne à l'azote intracyclique le plus proche de la chaine latérale l'indice 1, le deuxième azote intracyclique est numéroté 3.



Le développement de méthodes de dosages de l'HA., sensibles et spécifiques, a permis une évolution considérable des connaissances sur son métabolisme au niveau du sytème nerveux central. SHORE et coll. (1959) ont observé que la condensation de l'HA. en milieu alcalin avec l'orthophtalaldéhyde aboutit à un complexe qui se prête à une détermination fluorescimétrique.

Des méthodes de dosage radioisotopiques sont également utilisées. L'une d'elles combine par voie chimique l'HA. à une copule radioactive le chlorure de para iodosulfonyl (^{131}I) pour former de la dipipsylhistamine (SCHAYER et coll., 1955). Une autre combine par voie enzymatique l'HA. à un groupement méthyle (^{14}C).

L'enzyme utilisée, l'H. M. T. est obtenue à partir de cerveau de cobaye. Cette technique mise au point par SNYDER et coll. (I966) allie à sa spécificité une remarquable sensibilité.

1.2.2 SYNTHESE DE L'HISTAMINE AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

L'histamine, aux concentrations sanguines physiologiques, ne peut franchir la barrière hématoencéphalique. Ceci a été mis en évidence par plusieurs auteurs, HALPERN et coll. (I959), NEVEU (I960), ADAM et coll. (I964), SNYDER et coll. (I964, I966), SCHWARTZ et coll. (I972). BOISSIER et coll. (I972) ont montré qu'il fallait opérer des administrations systémiques d'HA. à dose très élevée (plusieurs centaines de milligrammes par kilogramme de poids corporel, chez le Rat) pour objectiver une diffusion cérébrale de l'amine. Pourtant l'HA. est présente dans le système nerveux central à un taux moyen qui varie selon les espèces animales de 40 à 300 nanogrammes par gramme de tissu frais. Ne pouvant provenir du sang circulant, l'HA. doit être formée au niveau même du tissu cérébral. Sa synthèse s'effectue à partir de la L-His. Cet acide aminé passe la barrière hématoencéphalique grâce à un système de transport actif, comme l'ont montré BATISTIN et coll. (I97I). Il est décarboxylé par une enzyme spécifique et de l'acide aminé, et de sa forme L, l'histidine décarboxylase ; E.C.4.I.I.22. L'enzyme a pour coenzyme la vitamine B6. Plusieurs inhibiteurs synthétiques ont été décrits : (LEVINE et coll., I965) l'alphahydrazinohistidine = M. K. 785,
la brocrésine = 4 bromo 3 hydroxybenzyloxyamine = N. S. D. I055
Plus récemment la 4 thiazolyl méthoxyamine = T. M. A. et la 2 hydroxy 5 carbométhoxybenzyloxyamine ont été étudiées par MENON et coll. (I970) et par HUSZTI et KASZTREINER (I972).

L'enzyme, l'H. D., ne dispose pas dans les conditions physiologiques d'une concentration optimale de substrat. SCHWARTZ et coll. (1970) ont mis en évidence que l'administration i. p. de L-His, à dose suffisante pour accroître notablement le taux central de l'acide aminé, est suivie d'une augmentation marquée du taux d'HA. cérébrale. L'H. D. a une distribution régionale cérébrale, très parallèle à celle de l'amine, comme l'ont montré SCHWARTZ et coll. (1970) chez le Rat, et TAYLOR et SNYDER (1972) chez la Souris. La localisation subcellulaire de l'enzyme, étudiée par BAUDRY, MARTRES et SCHWARTZ (1973), est en grande partie synaptosomiale.

1.2.3. DISTRIBUTION CEREBRALE, CELLULAIRE ET SUBCELLULAIRE DE L'HA.

L'histamine est inégalement répartie au travers des différentes structures cérébrales. Ceci suggère, comme l'a exprimé VOGT (1959) pour les amines biogènes en général, qu'un rôle dans les fonctions spécialisées des aires cérébrales est vraisemblable là où l'amine est en concentration élevée. Les plus fortes concentrations d'HA. sont observées dans la substance grise (GREEN, 1970). La distribution de l'HA. est assez parallèle à celle de la NA. et de la 5 HT. (ADAM, 1961). Elle a été étudiée dans le cerveau de plusieurs espèces animales ; chez le Chien, ADAM (1961), BOISSIER (1971), chez la Grenouille, SNYDER et coll. (1966), chez le Chat, ADAM et HYE (1968), BOISSIER (1971), chez le Singe, MICHAELSON et coll. (1968), TAYLOR et SNYDER (1972), chez le Rat, RONNBERG et SCHWARTZ (1969), TAYLOR et SNYDER (1971), BOISSIER (1971), chez la Souris, TAYLOR et SNYDER (1972), chez le Lapin et chez le Cobaye, BOISSIER (1971). On a réuni dans le tableau I quelques taux d'HA. trouvés par certains de ces auteurs pour différentes structures cérébrales de plusieurs espèces animales.

ESPECES ANIMALES	RAT §	RAT o	SOURIS o	COBAYE §	CHAT §	CHIEN §
REF. DES AUTEURS	RONNBERG et SCHWARTZ (1969)	TAYLOR et SNYDER (1971)	TAYLOR et SNYDER (1972)		BOISSIER (1971)	
CERVEAU	58		48	49	135	88
CORTEX	42	57	36	56	125	74
CORPS STRIES	61	49	58	57	167	116
HYPOTHALAMUS	197	177	104	240	360	495
CERVELET	25	22	26	28	78	78

TABLEAU I : DISTRIBUTION REGIONALE DE L'HISTAMINE CEREBRALE.

§ : Méthode fluorométrique

o : Méthode isotopique enzymatique

Les valeurs indiquées correspondent aux taux moyens d'histamine exprimés en nanogramme par gramme de tissu frais pour les structures indiquées dans la première colonne verticale.

Il ressort de ces études que l'hypothalamus est la région la plus riche en HA. Tandis que la L-His. a une répartition assez homogène (BOISSIER, I97I), l'HA. est inégalement répartie au sein du système nerveux central. Les concentrations d'HA. sont assez parallèles à la distribution de l'activité H. D.

On sait qu'à la périphérie, la plus grande partie de l'HA. se trouve dans les mastocytes. Au sein de ces cellules l'amine est stockée dans des granules, liée à l'héparine.

Au niveau du système nerveux central on trouve ces mastocytes dans le tissu conjonctif qui entoure les vaisseaux sanguins situés près du troisième ventricule et des ventricules latéraux. L'hypophyse riche en HA. comporte de nombreux mastocytes. Les autres régions du cerveau ne comporteraient pas de telles cellules. (RILEY, I959, KELSALL et LEWIS, I963). Des travaux récents de DROPP (I972), de RÖNNBERG et coll. (I973) et de IBRAHIM (I974) en décrivent pourtant, en nombre réduit certes, au niveau de l'hypothalamus et des leptoméninges.

L'HA. mastocytaire est caractérisée par une vitesse de renouvellement lente attestée par une activité H.D. réduite contrastant avec un taux élevé de l'amine.

BRODY et EL ACKAD (I974) après accroissement de la synthèse d'HA et inhibition de son catabolisme (administration simultanée de L-His. et d'un inhibiteur de l'H. M. T.) ont mis en évidence par histofluorescence de l'HA. non mastocytaire au niveau des petits vaisseaux cérébraux. Au cours du développement cérébral chez le Rat, le taux et la vitesse de renouvellement de l'HA. présentent des variations intéressantes. SCHWARTZ et coll. (I97I) ont observé que le taux de l'amine cérébrale, élevé chez le Rat nouveau né, va décroître en même temps que l'activité H. D. augmente.

MARTRES et coll. (I974) montrent que la vitesse de renouvellement de l'amine est lente (demi-vie d'environ 4 jours) chez le Rat nouveau-né tandis qu'il est très rapide (demi-vie de l'ordre d'une heure) chez le Rat adulte. Enfin la distribution subcellulaire de l'amine diffère selon l'age. L'HA. est présente dans la fraction nucléaire chez le nouveau-né, YOUNG et coll. (I97I), alors qu'elle se retrouve comme nous allons le voir dans la fraction mitochondriale brute chez le Rat adulte.

Il ressort de ces données, comme le suggèrent MARTRES et coll. (I974) que l'HA. cérébrale aurait chez le Rat nouveau-né une disposition essentiellement mastocytaire. Par contre chez le Rat adulte à une fraction mastocytaire persistante vient s'adjoindre de l'HA. neuronale.

Cette disposition neuronale de l'amine chez l'animal adulte est suggérée par divers travaux. Plusieurs auteurs ont montré que l'HA. est présente dans la fraction mitochondriale brute obtenue par ultracentrifugation différentielle d'homogénats de cerveaux, CARLINI et GREEN (I963), MICHAELSON et COFFMAN (I967), KATAOKA et DEROBERTIS (I967), GREEN (I970), KUHAR et coll. (I97I).

Ces derniers auteurs, en subfractionnant la fraction mitochondriale brute, ont montré que l'HA. se trouve dans la subfraction synaptosomiale.

D'autres amines à rôle médiateur vraisemblable, ACh., NA., 5 HT., GABA., connaissent une semblable disposition. Cette analogie suggère que l'HA., comme ces substances, pourrait jouer un rôle dans la transmission synaptique.

Après administration d'inhibiteurs de l'H. D. SCHWARTZ et coll. (I972), VERDIERE - SAHUQUE et coll. (I972), TAYLOR et SNYDER (I972) ont observé une déplétion très rapide, mais limitée (40 %) du taux de l'amine.

Ce compartiment déplétable pourrait représenter le compartiment neuronal de l'HA. Il existerait à côté de lui un ou des compartiments d'amine à vitesse de renouvellement lente ; compartiment de réserve ? fraction mastocytaire ?

Ce compartiment déplétable a donc une vitesse de renouvellement extrêmement rapide (POLLARD et coll., I974, SNYDER, I974). Ce dernier auteur estime la demi_vie de l'HA. à moins d'une minute. Il calcule qu'en dépit des concentrations très faibles d'HA. cérébrale relativement à la 5 HT., à la NA., ou à la DA., les neurones histaminergiques pourraient être beaucoup plus nombreux que les autres neurones monoaminergiques.

Un argument de plus est apporté à la notion de compartiment dynamique de l'HA. coexistant avec une disposition mastocytaire de l'amine par VERDIERE - SAHUQUE et coll. (I974) : Après marquage des stocks d'HA. de coupes d'hypothalamus de rat par incubation préalable en présence de L-His. marquée au ^{3}H, l'addition de 48/80 (un agent provoquant la dégranulation des mastocytes) n'est pas suivie d'une libération de ^{3}H-HA. mais par contre d'une libération de l'HA. endogène.

1.2.4. CATABOLISME DE L'HISTAMINE

Le catabolisme de l'HA. au niveau cérébral semble procéder principalement, sinon exclusivement, d'une méthylation de l'azote en 3 du noyau imidazole. Il avait été primitivement suggéré, par analogie avec ce qui était admis dans les tissus périphériques, que l'HA. subissait l'action d'une diamine.oxydase = histaminase, la transformant en imidazol-acétate. Cette hypothèse a été progressivement réfutée. WHITE (I959) indique que dans le cerveau de chat, in vitro, la transformation de l'HA. en imidazol-acétate est insignifiante. BURKARD et coll. (I963) ne peuvent déceler

d'activité diamine oxydasique dans le cerveau de rat. SCHWARTZ et coll. (I97I), après injection intracisternale d'HA.-^{3}H chez le Rat, ne retrouvent sensiblement pas d'imidazol-acétate tritié. Ces auteurs notent encore que l'administration d'un inhibiteur de la diamine oxydase (l'aminoguanidine) n'aboutit pas à une augmentation significative du taux de l'HA. Au total cette voie oxydative directe parait très réduite, voire même absente au niveau cérébral. L'intervention directe d'une monoamine-oxydase a été de même suggérée, par analogie avec le métabolisme des CA. et de la 5 HT. (SNYDER et coll., I966). Un inhibiteur des monoamine-oxydases (la tranylcypromine) ne modifie ni le taux de l'HA. endogène chez les souris témoins, ni l'accroissement du taux de l'amine chez les souris traitées par la L-His. (TAYLOR et SNYDER, I972). Ce même inhibiteur ne modifie pas la vitesse de disparition de l'HA.-^{3}H. administrée par voie intracisternale chez le Rat (SCHWARTZ et coll. I97I).

La voie de la méthylation de l'HA. a été mise en évidence par plusieurs auteurs. WHITE (I959) observe in vitro sur le tissu cérébral de chat, la formation du dérivé méthylé sur l'azote en 3 du noyau imidazole = la méthyl-histamine. La même année BROWN et coll. (I959) mettent en évidence dans le cerveau une enzyme méthylant l'HA. = l'imidazole N méthyle transférase = histamine méthyle transférase (= H. M. T.) = E.C.2.I.I.8.

WHITE (I960) confirme in vivo, par perfusion intraventriculaire d'HA. chez le chat, la méthylation de l'amine exogène qu'il avait déjà observé in vitro.

AXELROD et coll. (I97I) établissent bientôt la distribution régionale de l'enzyme méthylant. Ils observent ainsi que son activité est la plus élevée au niveau de l'hypothalamus. La voie de la méthylation a été reconnue chez la Souris par SCHAYER et REILLY (I970),

chez le Rat par SCHWARTZ et coll. (I97I) et par SCHAYER et REILLY (I973). L'H. M. T. a pour coenzyme la S-adénosyl-méthionine . ZAPPIA et coll. (I969) ont rapporté l'action inhibitrice du coenzyme déméthylé sur l'enzyme. BAUDRY et coll. (I973) ont étudié, in vitro, le mécanisme de cette inhibition exercée par la S-adénosyl-homocystéine ; inhibition de type compétitif vis à vis de la S-adénosyl-méthionine, inhibition de type non compétitif vis à vis de l'HA. Le coenzyme de l'H. M. T. intervient dans la méthylation d'autres amines. Comme l'exprime SCHWARTZ et coll. (I974) le coenzyme déméthylé pourrait constituer un élément régulateur de la méthylation coordonnée de différentes neuro amines. Cette notion est renforcée par le fait que les enzymes méthylantes(H. M. T., catéchol-O-méthyl transférase, indole-éthyl-amine-N-méthyl transférase) sont retrouvées dans les mêmes types de cellules de tissu cérébral cultivées in vitro ; cellules gliales,neurones provenant de neuroblastomes (GARBARG et coll., I974). Ceci souligne l'importance des mécanismes de transméthylation dans ces métabolismes aminergiques. L'H. M. T. est présente et au sein des cellules gliales (GARBARG et coll., I974) et au sein des synaptosomes (KUHAR et coll., I97I). L'enzyme peut être inhibée par différentes substances. COHN (I965) a étudié in vitro l'inhibition exercée par des agents antimalariques sur l'H. M. T. d'homogénats de reins de cobaye. Le plus actif d'entre eux est l'amodiaquine. Cette inhibition a été vérifiée in vivo sur différents tissus par COHN (I966), KIM et COHN (I966), ANDRE et SCHWARTZ (I973).

La méthyl-histamine exerce elle aussi une inhibition marquée de l'H. M. T. (REILLY et SCHAYER, I970), (SCHWARTZ et coll., I97I). La chlorpromazine pourrait aussi inhiber l'enzyme (BROWN et coll., I959), (WHITE, I96I, I964), (AMURE et GINSBURG, I964), (GUSTAFSSON et FORSHALL, I964). Cet effet n'est pas retrouvé in vivo dans le

cerveau de rat par SCHWARTZ et coll. (I97I).

Des métaux lourds (LINDAHL, I960),(WHITÉ, I96I), le diéthylamide de l'acide bromolysergique (BROWN et coll., I959), (AMURE et GINSBURG, I964) seraient également inhibiteurs de l'enzyme.

Les antihistaminiques bloquant les récepteurs H1 sont des inhibiteurs de l'H. M. T..

Ces observations de NETTER et BODENSCHATZ (I967) et de COHN et WYNN (I968) ont été vérifiées au niveau cérébral chez la Souris par TAYLOR et SNYDER (I972) et chez le Rat par BISCHOFF et coll. (I972). Enfin récemment BARTH et coll. (I973) ont mis en évidence l'inhibition exercée par les antihistaminiques bloquant les récepteurs H2 (burimamide, métiamide) sur l'H. M.T. gastrique. POLLARD et coll. (I973) ont observé le même effet au niveau cérébral chez le Rat.

Avant d'envisager la transformation de la méthyl-histamine formée par l'H. M. T. indiquons que cette méthyl-histamine peut avoir une autre origine : la décarboxylation de la L-3 méthyl-histidine, comme l'ont montré SCHWARTZ et coll. (I973).

La méthyl-histamine sous l'influence d'une monoamine-oxydase est transformée en méthyl-imidazol acétate. Ce dernier métabolite quitterait alors le cerveau soit par diffusion simple, soit grâce à un système de transport actif, différent semble-t'il de celui qui intervient dans la sortie de l'acide homovanillique ou de l'acide 5 hydroxy-indol-acétique, car le probénécide, qui est connu pour bloquer ces systèmes, n'entrave pas la sortie de l'acide méthyl-imidazole-acétique (SCHWARTZ et coll., I97I).

1.2.5. FACTEURS INFLUENCANT LE METABOLISME OU LA LIBERATION DE L'HISTAMINE

La réserpine qui produit une déplétion intense de diverses amines cérébrales exerce sur l'HA. des effets controversés.

Chez le Chat, ADAM et HYE (I966) rapportent une décroissance de l'ordre de 60 % du taux hypothalamique de l'amine, alors que chez le Rat, GREEN et ERICKSON (I964) ainsi que TAYLOR et SNYDER (I97I) n'observent pas de décroissance significative du taux cérébral. Chez la Souris, tandis que ATACK (I97I) n'observe qu'une déplétion maximale de I5 %, TAYLOR et SNYDER (I972) en notent une de 50 %. Une étude récente de POLLARD et coll. (I973)considérant, non plus les variations du taux endogène de l'amine, mais sa vitesse de renouvellement, constate que la réserpine accélère la disparition de l'amine en même temps qu'elle accroit sa synthèse. Ce phénomène est très comparable à l'action de cet agent sur d'autres neuroamines.

L'action de très nombreux psychotropes a été étudiée :

La chlorpromazine (GREEN et ERICKSON, I964), (TAYLOR et SNYDER, I972), les inhibiteurs des monoamine-oxydases (SCHAYER et REILLY, I973), (SCHWARTZ et coll., I97I), l'imipramine (SCHAYER et REILLY, I973), la trémorine (UNGAR et WITTEN, I963)....

L'action des hypnotiques et anesthésiques généraux est intéressante à rapporter. On sait en effet que ces agents diminuent la vitesse de renouvellement cérébral de plusieurs médiateurs, sans doute par diminution de l'activité électrique des neurones aminergiques. POLLARD et coll. (I973, I974) ont observé une baisse importante de la vitesse de renouvellement de l'HA. suggérant donc que l'activité électrique des neurones peut influencer la vitesse de renouvellement de l'HA. comme il influence celui de divers médiateurs.

L'HA. peut être libérée dans différentes conditions, in vitro, à partir de coupes de différentes structures cérébrales. TAYLOR et SNYDER (I972, I973), VERDIERE et coll. (I974) opérant sur des coupes d'hypothalamus ont montré que la dépolarisation des tissus par les ions potassium entraine une libération de l'amine. Cette action est dépendante du calcium, comme cela est connu pour d'autres médiateurs.

Cette libération ne survient pas en présence de tétrodotoxine. Cette substance qui bloque l'entrée du sodium dans le neurone s'oppose habituellement à la libération des médiateurs qui est associée à une entrée de sodium.

De faibles concentrations de réserpine produisent aussi une libération d'HA.

ATACK et CARLSSON (1972) ont de même observé une libération d'HA. par dépolarisation des coupes d'hémisphère cérébral de souris. Cette libération survient en même temps que celle de NA. et de 5 HT..

Des travaux récents de GARBARG et coll. (1974) ont mis en évidence des variations nycthémérales du taux de l'HA. épiphysaire. Comme pour la mélatonine ces variations pourraient être modulées par des afférences nor-adrénergiques dont l'activité est influencée par l'éclairement.

Il a été observé aussi que des stress étaient susceptibles de faire varier les taux endogènes de l'amine. TAYLOR et SNYDER (1971-b) notent chez le Rat exposé au froid (+ 4°) une baisse du taux d'HA. dans les mêmes régions que celles affectées par les inhibiteurs de l'H. D., et dans les limites du compartiment déplétable maximum déterminé par les auteurs avec ces inhibiteurs.

Ces auteurs (TAYLOR et SNYDER, 1972) renouvelant leurs expériences chez la Souris trouvent des variations de même sens, mais cette fois non significatives.

1.2.6 HYPOTHESES SUR LES VOIES HISTAMINERGIQUES

En l'état des connaissances sur le métabolisme cérébral de l'HA. il ne manque à la démonstration de son rôle neuromédiateur que la mise en évidence de neurones histaminergiques. Si l'histochimie

a permis de visualiser les neurones catécholaminergiques ou sérotoninergiques, elle ne dispose pas encore de techniques adaptées aux très faibles concentrations endogènes de l'HA. (IO fois moindres environ que celles des CA. et 5 HT.). Cependant la neurochimie commence à apporter des réponses à cet ultime critère. GARBARG et coll. (I973, I974-b), SCHWARTZ (I974) ont, après section du faisceau médian du téléencéphale (M. F. B. des anglo-saxons) au niveau diencéphalique, observé une baisse modérée du taux de l'HA. téléencéphalique, mais surtout une diminution importante de l'activité H. D. dans les régions rostrales à la lésion, dont l'hypothalamus antérieur. Il en résulte que les neurones histaminergiques suivraient, comme d'autres neurones aminergiques , le M. F. B.. Leurs corps cellulaires pourraient siéger au niveau du tronc cérébral ou du mésencéphale. Les axones, à trajet ipsilatéral, passeraient dans l'aire hypothalamique latérale, se distribueraient en partie au niveau de l'hypothalamus antérieur, mais surtout se projeteraient de façon diffuse sur l'ensemble du téléencéphale.

.2.7 _ LES EFFETS DE L'HISTAMINE AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

De nombreux travaux, aux résultats parfois contradictoires, ont été consacrés aux effets de l'HA. sur le système nerveux. Par des études électrophysiologiques, KERKUT et PRICE (1963) ont montré que l'HA. baisse le seuil de stimulation des nerfs périphériques. Au niveau spinal, CURTIS et coll. (I959) après application iontophorétique d'HA. sur de nombreux interneurones concluent à une absence d'effet. Alors que PHILLIS et coll. (I968) notent une action dépressive de l'amine sur l'activité des motoneurones du chat, HAUSLER (I953) observe au contraire une stimulation des motoneurones de grenouille. KISSEL et DOMINO (1959) après injection intraveineuse d'HA. observent une dépression des réflexes spinaux.

Enfin toujours au niveau médullaire, TEBECIS (1970) établit chez le Crapaud que l'HA. exerce des effets comparables à ceux du G. A. B. A..

Les études électrophysiologiques au niveau cérébral sont plus nombreuses encore : CROSSLAND et MITCHELL (1956) décèlent après injection intracarotidienne d'HA. une augmentation de l'activité électrique du cervelet. PHILLIS et coll. (1968) appliquent par iontophorèse l'HA. sur des neurones du cortex précrucié du chat. Ils observent en fonction de l'intensité du courent, c'est à dire de la dose administrée, sur certains neurones, une action biphasique : dépression aux faibles doses, excitation aux doses plus fortes. La méthyle-histamine exerce des effets opposés à ceux de l'HA., enfin les antihistaminiques bloquant les récepteurs H1 antagonisent aussi bien les effets excitateurs que les effets inhibiteurs. SAWYER (1955) montre que l'HA. stimule le rhinencéphale. GILFOIL et coll. (1962) provoquent une réduction des potentiels transcalleux, évoqués dans le cortex optique par un stimulus constant submaximal, par injection intracarotidienne d'HA. Récemment HAAS et coll. (1973) et HOSLI et coll. (1974) ont enregistré au niveau du tronc cérébral ou de l'hypothalamus les variations de potentiels unitaires évoqués par la L-His, l'HA. ou ses métabolites. Au niveau du tronc cérébral, tous ces agents exercent une action dépressive sur la plupart des neurones testés. Les neurones déprimés par l'HA. le sont également par l'A. M. P. cyclique. Au niveau de l'hypothalamus, par contre, la majorité des neurones a répondu à l'application d'HA. par une excitation. YARBROUGH et coll. (1973) ayant observé, sur les neurones corticaux, que les effets dépresseurs de l'HA., de la DA., de la NA., de la 5 HT., pouvaient être antagonisés par le lanthane, le manganèse et le vérapramil suggèrent que l'ion calcium est impliqué dans les effets dépresseurs de ces amines.

L'HA. a bénéficié encore d'études électroencéphalographiques. GOLDSTEIN et coll. (1963) observent qu'une injection intraveineuse d'HA. produit une réaction persistante d'éveil électroencéphalographique chez le Lapin endormi au mébubarbital. BOVET et coll. (1958) avaient fait la même observation chez le Rat. MONNIER et coll. (1967, 1970) retrouvant ces effets, estiment qu'ils ne peuvent trouver leur origine dans les effets périphériques de l'amine en raison de leur modicité. DELBARRE et HEYVAND (1974) après injection intraveineuse ou i. c. v. d'HA. chez le Lapin ou chez le Rat, observent une augmentation de l'amplitude et du rythme du tracé électroencéphalographique. Ces modifications sont supprimées par un antihistaminique bloquant les récepteurs H1. Malgré la cohérance de ces résultats, l'imperméabilité de la barrière hématoencéphalique à l'amine rend l'hypothèse d'une action directe de l'HA. sur les structures cérébrales en cause, peu vraisemblable. MONNIER (1972) rapporte en effet que l'éveil électroencéphalographique, produit chez le Lapin par une injection intraveineuse d'HA., est totalement aboli par un analgésique périphérique. Ceci suggère que cette réaction d'éveil a une origine chémoceptive et nociceptive. L'action excitatrice observée après injection i. c. v. de l'amine, n'est pas supprimée par un analgésique. Elle résulterait d'une stimulation directe des systèmes activateurs réticulaires, hypothalamiques et rhinencéphaliques. WOLF et MONNIER (1973) indiquent que des effets centraux observés après injection i. C. v. d'HA. chez le Lapin exprimeraient des reflexes suscités à la périphérie par des fuites extracérébrales de l'amine. Bloquant ces manifestations d'origine périphérique par un antihistaminique, l'effet central résiduel serait à type de dépression.

Les actions sédatives ou hypnotiques ont été appréciées encore d'un point de vue comportemental ou par l'étude des interactions avec des agents hypnotiques. FELDBERG et SHERWOOD (1954) indiquent que l'injection i. c. v. d'HA. chez le Chat produit un assoupissement net de l'animal. DELBARRE (1969) utilisant le Poussin nouveau né (on sait l'immaturité de sa barrière hématoencéphalique) produit un état de somnolence par injection intra-musculaire d'HA. Plus récemment HANIG et SEIFTER (1973) observent le même effet qui ne parait pourtant pas associé à un accroissement du taux cérébral de l'amine.

L'administration systémique d'HA. potentialise l'action de divers hypnotiques : le chloral (FASTIER, 1957), (DELBARRE, 1967), les barbituriques (BOISSIER, 1971). COSTENTIN et coll. (1974) n'ont pas observé de potentialisation des effets de divers hypnotiques après une charge systémique de L-His. Ces potentialisations nous paraissent d'un déterminisme incertain. On peut y voir par exemple l'effet de la facilitation de la diffusion cérébrale des hypnotiques sous l'influence de l'amine. Plusieurs auteurs ont mis en évidence une modification de la barrière hématoencéphalique sous l'action de l'HA. ; KELSALL et LEWIS (1964), GROMAKOVSKAYA (1967), DONIER (1969). On peut y voir aussi l'effet de modifications périphériques du métabolisme de l'agent hypnotique. Il peut s'agir encore de l'expression de lésions induites par les effets vasculaires de l'HA., telle la constitution d'oedème dans certaines structures cérébrales (BOISSIER et coll., 1972). Cette potentialisation peut aussi être rapportée à un métabolite de l'HA. formé à la périphérie. ROBERTS et SIMONSEN (1966)ont mis en évidence l'action hypnotique de l'acide imidazole-acétique.

L'administration i. c. v. d'HA. induit chez différentes espèces

animales, des manifestations somatiques et comportementales particulières. Des effets digestifs, respiratoires, musculaires, ainsi qu'un état d'assoupissement, ont été observés par FELDBERG et SHERWOOD (1954) chez le Chat. Une action hypertensive a été mesurée, chez le Chat par TRENDELENBURG (1957) et par SINHA et coll. (1969) et chez le Chien par BHAWE (1958). L'administration i. c. v. de l'HA. chez le Poussin de 6 jours augmente son activité motrice et ses cris avant de faire place à une sédation (ASAKAWA et YOSHIDA, 1971).

L'état cataleptique se caractérise par une absence d'initiative, une akinésie et une acceptation d'attitudes imposées par le manipulateur, même lorsqu'elles sont inconfortables. Plusieurs auteurs administrant l'amine à différents niveaux chez plusieurs espèces animales, ont pu observer un tel syndrome ; ainsi HEATH et coll. (1962) par injection dans la région septale, ainsi FAZIO et SACCHI (1957) par injection intracisternale chez le Chien, enfin BOISSIER (1971) par injection systémique d'HA. à dose très élevée chez le Rat. D'autres auteurs ont décrit une potentialisation des effets cataleptigènes de divers agents par des injections systémiques d'HA. : CESARE et coll. (1967) pour la tétrabénazine et la réserpine, CARLINI et coll. (1965) pour la bulbocapnine et la papaverine... Tandis que MASLINSKI et coll. ont rapporté une action cataleptigène de la L-His. administrée à dose élevée par voie systémique chez le Rat, COSTENTIN et coll. (1973, 1974) n'ont pas observé cet effet. Ils n'ont pas davantage modifié par ce traitement la catalepsie induite par les neuroleptiques.

L'HA. a une toxicité très importante chez le Cobaye. Pour des raisons inconnues, cette toxicité peut être diminuée par diverses lésions ou stimulations cérébrales. C'est ce qu'ont observé :

PRZYBYLSKI (I962) après ablation des corps quadrijumeaux, SZENTIVANYI et SZEKELY (I958) après lésion bilatérale de l'aire tubérienne hypothalamique, SCHIAVI et coll. (I966) après lésion bilatérale de l'hypothalamus antérieur, COOPER (I950) après section de la moelle épinière, MASLINSKI et KARCZENSKI (I955, I957) et MASLINSKI (I959) qui délivrent des excitations électriques par des électrodes temporales, FREEDMAN et FENICHEL (I958) après lésion au niveau mésencéphalique du colliculus supérior.

Les effets de l'HA. administrée par voie systémique ou i. c. v. sur différents types de conditionnement du rat ont été rapportés par DELBARRE (I968), GERALD et STERN (I968), et GERALD et MAICKEL (I972). L'amine a un effet déconditionnant qui semble donner lieu à un phénomène d'accoutumance.

Plusieurs auteurs ont envisagé l'action de l'HA. sur le comportement dipsique. GERALD et MAICKEL (I972) ont observé l'action dipsigène d'injection d'HA. dans l'hypothalamus latéral, et l'antagonisme exercé par les antihistaminiques sur cet effet. LEIBOWITZ (I973), opérant des microinjections de l'amine, a observé un accroissement de la prise d'eau quand les injections étaient pratiquées dans certaines régions hypothalamiques. DEWIED (I966) a montré au contraire l'action antidipsique de certains antihistaminiques.

Ces effets dipsigènes de l'HA. ne peuvent être rapportés à une action diurétique. Au contraire l'amine produit au niveau central une action antidiurétique comme l'ont montré BLACKMORE et CHERRY (I955), BHARGAVA et coll. (I973), BENNETT et coll. (I973), BHARGAVA (I974), TUOMISTO et ERICKSON (I974), BENNETT et PERT (I974). Ces derniers auteurs injectent l'HA. dans le noyau supra optique du chat et constatent une oligurie très importante. Compte tenu de la teneur élévée de ce noyau en HA. ils suggèrent que les neurones

histaminergiques de l'hypothalamus interviendraient dans la sécrétion d'hormone antidiurétique.

L'HA. administrée par voie i. c. v. chez le Chat entraine une diminution très nette de la prise de nourriture comme l'ont mis en évidence CLINESCHMIDT et LOTTI (1973).

Les actions émétisantes de l'HA. ont également suscité divers travaux. PENG et PI (1967) chez le Chien, DELBARRE et GOUSTARD (1972) chez le Singe, FELDBERG et SHERWOOD (1954) chez le Chat ont produit des vomissements par administration parentérale d'HA.. BHARGAVA et DIXIT (1968) ont montré le rôle de l'area postrema à cet égard, ainsi que l'inhibition exercée par les antihistaminiques. BHARGAVA (1974) a montré que le récepteur histaminique mis en jeu dans cet effet était du type H2.

L'HA. selon les travaux de FUCHE et KAHLSON (1957) pourrait influencer les mécanismes neuroendocriniens, l'amine est capable de provoquer une libération antéhypophysaire d'A. C. T. H..

Les rapport entre l'HA. et les comportements agressifs ont intéressé quelques auteurs. COSTENTIN et coll. (1973) ont observé après charge en L-His. chez des souris soumises à l'épreuve dite de la "bataille électrique" une diminution significative du nombre des épisodes de lutte. Par contre STERN (1974) utilisant d'autres modèles expérimentaux enregistre un accroissement d'agressivité après administration de L-His. et une baisse de celle ci après traitement par des dépléteurs de l'HA.. Dans cette rubrique rappelons que BOISSIER et coll. (1968) ont observé une diminution du nombre des épisodes de lutte induite par de nombreux antihistaminiques.

L'HA. semble diminuer l'activité motrice des animaux. BOISSIER (1971) l'observe après injection i. p. de dose élevée de l'amine

chez la Souris, COSTENTIN et coll. (1974) après administration systémique de L-His. chez le même animal.

L'HA. parait intervenir dans les phénomènes d'auto-stimulation, COHN et coll. (1973). Des micro-injections d'HA. ou d'His. inhibent l'auto-stimulation électrique au niveau de l'injection, sans modifier l'auto-stimulation controlatérale symétrique. Les antihistaminiques suppriment cette inhibition, et les métabolites de l'HA., méthylhistamine et méthylimidazole-acétate, sont virtuellement sans effet.

LES RECEPTEURS D'ACTIVITE DE L'HISTAMINE

Les publications de FLIRCHGOTT (1954), de ASH et SCHILD (1966), de BLACK et coll. (1972), et d'autres travaux résumés dans la revue de PATON (1973) ont progressivement mis en lumière le caractère spécifique des récepteurs histaminergiques, en même temps qu'ils faisaient apparaître leur dualité.

l'HA. présente d'après KIER (1968) deux conformations moléculaires préférentielles. A chacune de ces conformations de l'amine correspondrait des récepteurs d'activités différentes ; les récepteurs H1 et les récepteurs H2. On connait, depuis les travaux de BLACK et coll. (1972), des agonistes stimulant de façon assez spécifique un type déterminé de récepteur. La 2 méthylhistamine étant un agoniste H1 préférentiel, la 4 méthylhistamine un agoniste H2.

On connaissait, depuis longtemps déjà, des antagonistes bloquant les récepteurs H1 : les antihistaminiques "classiques" dont l'exemple est la mépyramine. Les antagonistes bloquant les récepteurs H2 sont d'avènement récent (BLACK et coll., 1972, 1973). Il s'agit actuellement, seulement de deux substances: la burimamide et la métiamide.

Les récepteurs d'activité histaminique, à la périphérie, sont assez bien connus. On est informé de leur localisation ainsi que des effets qu'ils peuvent développer. Si leur intervention dans certains phénomènes pathologiques parait bien établie (inflammation, manifestations atopiques diverses...), leur mise en jeu physiologique est par contre incertaine. On est beaucoup moins informés sur la présence et le rôle de ces récepteurs au niveau du système nerveux central. Leur existence est suggérée par les effets précédemment décrits de l'HA., surtout lorsque ces effets sont supprimés par des antihistaminiques dont la spécificité permet d'appréhender le type de récepteur mis en jeu.

Ces dernières années ont accumulé beaucoup d'arguments permettant d'envisager que les médiateurs exercent leurs effets sur les neurones post-synaptiques en accroissant, de façon directe ou non, leur taux d'A. M. P. cyclique. L'HA. n'a pas échappé à cette recherche, de nombreux travaux lui ont été consacrée. KAKIUCHI et RALL (1968) FORN et KRISHANA (1970), SHIMIZU et coll. (1971), HUANG et coll. (1971), CHASIN et coll. (1971, 1973), DALY (1973), DALY et coll. (1973), PALMER et coll. (1973). Il ressort de ces études que l'HA. produit au niveau de certaines structures, par activation de l'adénylcyclase, une augmentation parfois très importante, comparée à celle d'autres médiateurs, de la formation d'A. M. P. 3'- 5'.

Il existe à cet égard des variations inter-spécifiques notables, ainsi que des variations régionales importantes. Très récemment BAUDRY et coll. (1974) ont identifié la nature des récepteurs histaminergiques impliqués dans l'accumulation d'A. M. P. cyclique. Les récepteurs H1 et H2 sont conjointement impliqués. Il faut des antihistaminiques des deux types pour supprimer complètement l'effet de l'HA.

1.2.9_CONCLUSION SUR L'HYPOTHESE D'UN ROLE MEDIATEUR DE L'HISTAMINE

Dans cette revue, faisant une large place aux travaux récents consacrés à l'HA. cérébrale, nous paraissent réunis de nombreux arguments rendant très hautement probable la notion d'un rôle neuromédiateur de l'amine dans le système nerveux central.

Nous rappelons en particulier que :

- l'HA. est présente dans le système nerveux central de nombreuses espèces, concentrée de façon préférentielle dans la substance grise et distribuée de façon hétérogène,
- l'HA. est présente ainsi que les enzymes qui la forment dans les terminaisons présynaptiques,
- l'enzyme qui inactive l'HA. (l'H. M. T.) est présente à proximité de l'espace synaptique (dans les terminaisons et le tissu glial),
- l'HA. peut être libérée sous l'influence de traitements dépolarisants,
- l'HA. exerce des actions électrophysiologiques et comportementales diverses, antagonisées pour nombre d'entre elles par des antihistaminiques.

Ajoutons, bien que ces arguments ne participent pas aux critères requis pour les espèces chimiques candidates à la fonction de neuromédiateur : - l'extrême rapidité de sa vitesse de renouvellement,
- la régulation souvent précise de son taux endogène,
- la modification de son métabolisme par divers psychotropes,
- l'accroissement du taux d'A. M. P. 3'-5' qu'elle produit dans différentes structures cérébrales,
- la probabilité de voies histaminergiques dans le faisceau médian du téléencéphale.

1.2.10_ SUGGESTIONS D'UN ROLE MEDIATEUR DE L'HISTAMINE DANS LA THERMOREGULATION

L'action hypothermisante de l'HA. injectée par voie systémique est connue de très longue date. DALE et LAIDLAW en faisaient déjà état chez le Cobaye et le Chien en I9IO. Ceci a été observé par de nombreux auteurs depuis, en particulier chez les Rats et Souris ; BEZAK et coll. (I948), HALPERN et BRIOT (I950), ISSEKUTZ et coll. (I950), AMBRUS et coll. (I952), BOISSIER (I97I), SHAW (I97I). Le mécanisme de cette hypothermie est controversé : conséquence de l'état de choc, de l'hypotension ?, de la dilatation capillaire ?, du bronchospasme qui trouble l'apport d'oxygène ?, d'une excitation des thermorécepteurs périphériques à la façon de la capsaïcine ?, d'un effet central ?. Cette dernière hypothèse a été soutenue par SHAW (I97I) qui a obtenu un antagonisme de l'effet hypothermisant de l'HA. injectée à la périphérie par un antihistaminique administré par voie i. c. v.

Plusieurs auteurs ont décrit une désensibilisation aux effets hypothermisants de l'amine, par administrations itératives de doses élevées de celle_ci à la périphérie : FABINYI et SZEBEHELYI (I949), AMBRUS et coll. (I95I), LIPPERT et WATON (I968), MASLINSKI et KRAJEWSKA (I969). Récemment MAZURKIEWICZ - KWILECKI et PETERS (I973) ont observé une modification du métabolisme de la NA., médullosurrénalienne, cardiaque et cérébrale, au cours de l'acquisition de cette tolérance aux effets hypothermisants et toxiques de l'HA.

BREZENOFF et LOMAX (I970) opèrent des microinjections d'HA. à des doses de 0,5 à 5 microgrammes, dans l'hypothalamus rostral du rat. Il s'ensuit une hypothermie qui peut être prévenue par un antihistaminique (la chlorcyclizine) administré par voie i. p..

SHAW (I97I) met en évidence l'action hypothermisante de l'HA. administrée par voie i. c. v. chez la Souris. Cet effet n'est pas antagonisé par la chlorcyclizine administrée simultanément. Cette action hypothermisante ne semble pas s'exercer par l'intermédiaire de récepteurs cholinergiques muscariniques ou de récepteurs alpha adrénergiques puisqu'elle persiste malgré le blocage de ces récepteurs (atropine, phentolamine).

Rapprochons de ces données, une très récente publication de HAAS (I974). Cet auteur observe que plus de 90 % des neurones hypothalamiques sur lesquels il applique par micro-iontophorèse de l'HA. répondent par une excitation. Ce pourcentage est nettement plus réduit dans d'autres structures du système nerveux central.

Rappellons enfin que TAYLOR et SNYDER (I97I-b) ont observé chez le Rat exposé au froid une déplétion significative du taux de l'HA. endogène.

Ainsi, l'éventualité d'une médiation histaminergique dans les mécanismes centraux de la thermorégulation n'a pas suscité de nombreux travaux. L'influence des modifications apportées au métabolisme de l'HA. sur la température, l'identification des récepteurs impliqués dans l'action hypothermisante de l'amine n'ayant jamais été envisagées.

1.3 - RAPPELS SUR LA MEDIATION DOPAMINERGIQUE

Le rôle neuromédiateur de la DA. au niveau du système nerveux central est désormais bien établi et communément admis.

De façon schématique nous envisagerons successivement :

- La physiologie des neurones dopaminergiques
- L'anatomie des voies dopaminergiques
- Les possibilités d'influencer le fonctionnement de ces neurones
- Les fonctions qui leur ont été reconnues
- Enfin nous insisterons sur les travaux qui suggèrent une médiation dopaminergique dans les mécanismes thermorégulateurs centraux.

1.3.1. PHYSIOLOGIE DES NEURONES DOPAMINERGIQUES

La DA. est formée à partir de la L-Tyrosine. Cet acide aminé, à partir de la circulation sanguine, franchit la barrière hémato-encéphalique pour diffuser dans les espaces inter neuronaux du tissu cérébral. Il est capté, grâce à un mécanisme de transport actif, par les neurones catécholaminergiques (noradrénergiques et dopaminergiques).

Sous l'influence d'une enzyme cytoplasmique la tyrosine hydroxylase, dont le coenzyme est l'acide tétrahydrobiolique, et en présence d'oxygène moléculaire, la tyrosine est hydroxylée, en 3, devenant alors la DOPA. = dihydroxyphénylalanine. La tyrosine hydroxylase est l'enzyme limitante du métabolisme des CA.. Cela signifie que l'enzyme "travaille" au maximum de ses possibilités. On conçoit que toute inhibition, même partielle de l'enzyme, en réduisant la quantité de DOPA formée peut diminuer le taux endogène des CA.

C'est par cette enzyme que s'effectue la régulation du métabolisme endogène des CA., grâce à un rétro-contrôle négatif exercé par les amines, DA. ou NA., suivant un mécanisme qui est encore discuté.
Après sa formation la DOPA. va être décarboxylée en DA.. L'enzyme assurant cette réaction, la DOPA- décarboxylase, a pour coenzyme le phosphate de pyridoxal, elle est peu spécifique, elle n'est pas limitante.
Comme l'hydroxylation de la tyrosine, la décarboxylation de la DOPA. se déroule dans le cytoplasme. Parmi les très nombreux travaux consacrés au métabolisme de la DA., pratiqués pour la plupart au niveau striatal, citons les études in vitro de MASUOKA et coll. (I963) et les expérimentations in vivo de Mc GEER et coll. (I963).
La DA. ainsi synthétisée serait, dans les neurones dopaminergiques, stockée au moins dans deux compartiments. A chacun d'eux correspond une vitesse de renouvellement particulière. JAVOY (I97I, I972) a décrit :
- un "compartiment fonctionnel" représentant un quart environ de l'amine totale, où la DA. a une vitesse de renouvellement très rapide, avec une demi-vie d'environ 9 minutes.
- un "compartiment de stockage" où entreraient les trois quarts de l'amine endogène, et dans lequel la DA. aurait une demi-vie beaucoup plus longue, d'environ I25 minutes.
Il a été suggéré qu'à ces différents compartiments pourraient correspondre des vésicules de stockage différentes.
Sous l'influence des potentiels d'action qui parcourent les neurones dopaminergiques ou sous l'influence de certains agents chimiques, la DA. nouvellement formée, c'est à dire celle du compartiment fonctionnel (BESSON et coll., I969), va être libérée dans la fente synaptique. Elle connait dès lors un sort variable.

Après une éventuelle activation des récepteurs post synaptiques, la DA. peut, soit diffuser hors de la synapse, soit être métabolisée, soit enfin être recapturée par les terminaisons du neurone. Ce phénomène de recapture de l'amine a été mis en évidence in vivo par GLOWINSKI et IVERSEN (1966) et in vitro par COYLE et SNYDER (1969). Cette recapture peut constituer un moyen d'interruption rapide de l'activité du médiateur dans la synapse et un dispositif d'économie, de récupération du médiateur.

Le catabolisme de la DA. s'effectue sous l'action de deux types d'enzymes étudiés par AXELROD (1959) : les monoamine-oxydases (M. A. O.) et la catéchol-O-méthyl-transférase (C. O. M. T.). Ces enzymes auraient une disposition tant neuronale que gliale. Comme le suggèrent KATZ et coll. (1969) les cellules gliales dotées de mécanisme de capture et des enzymes du métabolisme des neurones pourraient participer à l'inactivation des médiateurs après leur libération.

L'action des M. A. O. et de la C. O. M. T. s'exerçant isolément ou successivement sur la DA. aboutit à la formation de différents composés ; méthoxydopamine, acide dihydroxyphénylacétique, acide homovanillique (MILHAUD et GLOWINSKI, 1962).

D'autres voies métaboliques ont été récemment décrites : ainsi la déhydroxylation du noyau produisant de la tyramine (BRANDAU et AXELROD, 1973), ou bien la N.méthylation opérée par une N méthyl. transférase, (dont le coenzyme serait le 5 méthyltétrahydrofolate), et qui forme de la N.méthyldopamine ou épinine (LADURON, 1973).

La régulation du métabolisme de la DA. a fait l'objet de nombreux travaux. La réaction pivot de cette régulation correspond à la transformation tyrosine ⟶ DOPA. catalysée par la tyrosine hydroxylase dont l'activité nous l'avons dit, est limitante. Dans une

revue récente, GLOWINSKI et coll. (1973) ont envisagé les différents facteurs susceptibles d'influencer l'activité de l'enzyme:

- Il pourrait s'agir tout d'abord des seules modifications du taux cytoplasmique de la DA., dont l'accroissement suffirait à déprimer l'activité tyrosine hydroxylasique.
- Des agonistes directs des récepteurs dopaminergiques, qui stimulent donc le neurone post synaptique, sont capables de ralentir la vitesse de formation de l'amine. Il a été suggéré que le neurone post synaptique excité pouvait, par des recurrences, projeter, de façon mono ou poly-synaptique, des influx inhibiteurs sur le neurone dopaminergique.
- La notion de récepteurs dopaminergiques présynaptiques dont la stimulation (par l'amine libérée ou les agonistes directs) ralentirait la formation de l'amine, commence à s'imposer.
- Il est imaginé encore que la DA. libérée provoquerait à son tour la libération d'une substance par la membrane post synaptique. Cette substance réagirait avec des récepteurs de la membrane présynaptique incitant une modification du métabolisme de la DA. Un semblable mécanisme faisant intervenir des prostaglandines a été évoqué dans la régulation des neurones noradrénergiques.

1.3.2 MODIFICATIONS INDUITES DU METABOLISME OU DE L'ACTIVITE FONCTIONNELLE DES NEURONES DOPAMINERGIQUES

Les neurobiochimistes ont sélectionné divers agents capables de modifier le métabolisme de la DA.

Certains composés, en inhibant la tyrosine-hydroxylase, produisent une diminution très importante du taux endogène des CA.. C'est le cas en particulier de l'alpha méthyl para tyrosine qui entrerait en compétition avec le substrat et de l'alpha-n-propyl dopacétamide

qui entrerait lui en compétition avec le cofacteur ptéridinique de l'enzyme.

L'administration d'un précurseur de la DA. n'est suivi d'une augmentation de la synthèse de l'amine que s'il se situe en aval de la tyrosine hydroxylase dans la séquence métabolique. Ainsi tandis que la phénylalanine ou la tyrosine sont sans effet , la DOPA. par contre permet un accroissement très important de la synthèse de DA. La L-DOPA. franchit la barriere hématoencéphalique. On peut donc l'administrer par voie systémique mais alors une quantité importante de l'acide aminé va être décarboxylée à la périphérie. Pour accroître la disponibilité centrale de l'acide aminé on peut administrer simultanément un inhibiteur de la décarboxylase périphérique. Deux agents peuvent être actuellement utilisés à cet effet : le chlorhydrate de DL seryl-2 (2.3.4 trihydroxybenzyl) hydrazine = RO-4-4602, et l'alpha méthyl DOPA hydrazine = M. K. 486.

On peut dans les neurones noradrénergiques bloquer au stade DA la synthèse des catécholamines. Il suffit pour ce faire d'inhiber l'enzyme qui catalyse la transformation DA.——→NA.. Cette enzyme, la dopamine béta hydroxylase a pour coenzyme l'acide ascorbique et pour cofacteur l'ion cuivrique. On connait à cette enzyme plusieurs inhibiteurs, la plupart d'entre eux agiraient par complexation du cuivre. Citons le diéthyldithiocarbamate (disulfiram) ou un autre dérivé soufré, le FLA-63. Plus récemment a été décrit par NAGATSU et coll. (1970) un nouvel inhibiteur de la dopamine β. hydroxylase : l'acide 5 butyl picolinique = acide fusarique. Sous l'influence de ces agents on observe une baisse du taux endogène NA. tandis que celui de DA. s'accroit notablement.

On peut encore modifier ce métabolisme en s'attaquant aux enzymes qui catabolisent la DA.. JOHNSTON (1968) constatant le

caractère dissocié de l'inhibition exercée par certaines drogues sur l'activité monoamine oxydase cérébrale conclue à l'existence d'au moins deux formes de M. A. O. dites A et B. NEFF et coll. (1973) estiment que la DA. serait un substrat pour ces deux types d'enzymes tandis que la NA. et la 5 HT. ne seraient des substrats que de la forme A. Sous l'influence des inhibiteurs des monoamine oxydases (pour nombre d'entre eux il s'agit de dérivés hydraziniques (iproniazide, nialamide, isocarboxazide) on observe une augmentation marquée de la DA. cérébrale, mais aussi de la NA. et de la 5 HT., simultanément à une baisse de leurs métabolites désaminés. A l'inhibition du catabolisme de l'amine s'adjoindraient d'autres effets; Ainsi une modification de la libération de l'amine a été décrite.

On connait aussi des inhibiteurs de la C. O. M. T. exerçant pour les uns leur action de façon compétitive (des polyphénols comme le pyrogallol, des dérivés du catéchol telle la dihydroxyphényl acétamide) et pour les autres de façon non compétitive(ainsi des tropolones ou des dérivés cycloheptimidazoles).

Ces inhibiteurs ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique, ils sont souvent toxiques. Notons qu'ils influencent peu le taux endogène de l'amine.

A coté de ces composés exerçant leurs effets sur une séquence particulière du métabolisme, on connait des substances qui modifient le fonctionnement du neurone dopaminergique; certaines produisent une libération du médiateur, comme le ferait le potentiel d'action: c'est le cas en particulier de l'amphétamine comme l'ont montré CARLSSON (1970) et GLOWINSKI (1970). Cette substance mobiliserait les catécholamines nouvellement synthétisées, situées dans un compartiment non déplété par la réserpine. FUXE et UNGERSTEDT (1970)

ont en outre observé que cet agent inhibe la recapture des CA.. Ces deux effets aboutissent à un accroissement important de la concentration synaptique du médiateur. L'amantadine aurait un mécanisme d'action comparable sur les neurones dopaminergiques comme l'ont montré FARNEBO et coll. (I97I) et VOIGTLANDER et MOORE (I97I).

Au niveau striatal COYLE et SNYDER (I969) ont observé que la recapture de la DA. pouvait être inhibée par certains anticholinergiques et certains antihistaminiques. A l'opposé des libérateurs de l'amine, on connait des agents qui semblent inhiber sa libération, en particulier le gammahydroxybutyrate.

Certaines substances s'opposent au stockage granulaire de la DA. dans la terminaison. L'amine non protégée de la M. A. O. est métabolisée. Son taux endogène baisse considérablement. Les alcaloïdes du Rauwolfia(en particulier la réserpine), un dérivé synthétique, la tétrabenazine, sont très actifs à cet égard. Ce phénomène intéresse aussi d'autres neurones aminergiques (NA., 5 HT.).

Il est possible encore de détruire de façon sélective les neurones catécholaminergiques centraux : TRANZER et THOENEN (I968) ont découvert que l'administration systémique de 6 hydroxydopamine (6 OH-DA.) entraine une destruction sélective des terminaisons noradrénergiques du système nerveux périphérique. La 6 OH-DA. ne franchit pas la barrière hématoencéphalique mais il est possible de l'utiliser au niveau cérébral en l'injectant au niveau de certaines voies catécholaminergiques, comme l'a fait UNGERSTEDT (I968, I97I), ou par voie i. c. v. ; ANAGNOSTE et coll. (I969), BLOOM et coll. (I969), URETSKI et IVERSEN (I969). Les systémes spécifiques de transport actif de la membrane des neurones catécholaminergiques opèrent la capture de la 6 OH-DA.. Ils concentrent ainsi la

substance dans les neurones où elle exerce son action toxique. A cet égard plusieurs hypothèses ont été avancées. Les produits d'oxydation de la 6 OH-DA. pourraient exercer leur action destructrice en s'associant par des liaisons covalentes à certaines macromolécules du neurone (SANER et THOENEN, 1971). Il a été encore suggéré que l'oxydation de la 6 OH-DA. formerait du peroxyde d'hydrogène aux effets nocifs (HEIKKILA et COHEN, 1971). Certains auteurs pour orienter sélectivement l'action destructrice de la 6 OH-DA vers les neurones dopaminergiques ou vers les neurones noradrénergiques ont proposé l'administration simultanée d'autres drogues (I. M. A. O., inhibiteurs de la recapture de la NA. ou de la DA. ; antidépresseurs tricycliques du type amine secondaire, L-amphétamine...).

On peut enfin modifier le fonctionnement des récepteurs d'activité dopaminergiques, soit en les bloquant, soit en les stimulant, soit enfin en modifiant leur sensibilité.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques peut être réalisé par des substances appartenant à la classe pharmacologique des neuroleptiques. Il s'agit de médicaments utilisés en clinique humaine pour leurs effets antipsychotiques. Ils donnent souvent lieu à des manifestations extrapyramidales. Chez l'animal ils sont fréquemment cataleptigènes. Ces molécules appartiennent à des classes chimiques variées ; phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones, dérivés de l'ortho-anisamide, dibenzothiazépines. Il semble que ces agents ont en commun une fraction de leur molécule avec un arrangement spatial particulier qui les apparente à la DA., Comme elle, ils auraient une affinité marquée pour ces récepteurs, mais leur fixation, outre qu'elle ne produit intrinsèquement aucun effet, s'oppose à l'effet de la DA.. Après l'administration de ces agents on observe un accroissement du turn.over de la DA. (ANDÉN et coll.,

I970, I972). Cet effet pourrait tendre à lever ce blocage par un apport accru de DA. au niveau du récepteur.

A l'opposé des agents précédents, on connait les composés qui stimulent de façon spécifique les récepteurs dopaminergiques. L'apomorphine est l'agoniste le plus classiquement utilisé. Sous son action ANDÉN et coll. (I967) ont observé un ralentissement du turn_over de la DA.. CARRODI et coll. (I97I, I972) ont sélectionné un autre agent, actif à cet égard, le piribédil = E.T.495.

Enfin nous avons dit qu'il était possible de modifier la sensibilité de certains récepteurs dopaminergiques. Les travaux effectués à ce propos ont surtout tenté d'accroître cette sensibilité. Un modèle expérimental proposé par UNGERSTEDT et ARBUTHNOTT (I970) a été très précieux pour objectiver ces faits : la destruction unilatérale du faisceau nigro_striatal, par électro_coagulation ou injection de 6 OH-DA. au niveau de leurs corps cellulaires situés dans la substantia nigra, aboutit à priver les récepteurs dopaminergiques néo_striataux de leur médiateur. Tandis que l'animal présente une asymétrie posturale, les récepteurs s'hypersensibilisent. Ils répondent ainsi de façon accrue à la stimulation opérée par des agonistes directs. L'apomorphine par exemple, stimulant de façon plus intense les récepteurs du coté lésé que du coté sain, produit un comportement rotatoire. L'animal tourne en rond vers le coté sain. De la même façon en troublant seulement le métabolisme ou le stockage de la DA. dans le neurone par l'alpha_méthyl_ para_tyrosine ou la réserpine, on peut induire une hypersensibilité des récepteurs à l'action des agonistes. Ce phénomène a été étudié sur d'autres comportements, c'est à dire sur d'autres récepteurs. TARSY et BALDESSARINI (I973) ont induit ainsi une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques dont la stimulation provoque des stéréotypies. Ils y sont parvenus

par administration chronique, soit d'un inhibiteur de la synthèse de la DA. (α méthyl-para-tyrosine), soit d'un dépléteur de l'amine (réserpine), soit d'un agent bloquant les récepteurs dopaminergiques (chlorpromazine).

.3.3_ LES VOIES DOPAMINERGIQUES

Certaines techniques électrophysiologiques, la méthode d'histofluorescence de FALCK et HILLARP, couplées à des modifications du métabolisme des amines cérébrales, à des expériences de section, de coagulation, de destruction chimique sélective, ont permis d'établir une véritable cartographie des grandes voies aminergiques (sérotoninergiques, nor adrénergiques, dopaminergiques) centrales. Citons en particulier les travaux de ANDÉN et coll. (I964, I965, I966), de DAHLSTRÖM et FUXE (I964), de FUXE (I964), de POIRIER et SOURKES (I965), de UNGERSTEDT (I97I). Ces études ont mis en évidence trois voies dopaminergiques principales:

- une voie nigro-néostriatale : les corps cellulaires (groupe A9) sont localisés dans la substantia nigra (pars compacta). Les axones ont un trajet ipsilatéral. Ils passent latéralement à l'hypothalamus, ils suivent les fibres myélinisées de la capsule interne, traversent le pallidum et se terminent au niveau néo-striatal (caudé putamen).
- une voie mésolimbique : les corps cellulaires sont situés dans la partie dorsale du noyau interpédonculaire dans le mésencéphale, les axones suivent la voie nigro striatale dans sa partie interne. Ils montent dorsalement au faisceau médian du téléencéphale et se distribuent au noyau accumbens et au noyau interstitiel de la strie terminale, tandis qu'une branche s'infléchissant de façon latéro-ventrale se projette sur le tubercule olfactif.

- une voie tubéro-infundibulaire : les corps cellulaires sont localisés dans le noyau arqué de l'hypothalamus (groupe AI2), d'autres se situent sur le bord latéral du noyau périventriculaire, enfin un groupe cellulaire dense (AI3) est situé dans la partie latérodorsale du noyau dorsomédian de l'hypothalamus. Alors que les neurone nés du groupe AI2 innervent la couche externe de l'éminence médiane, les neurones nés latéralement au noyau périventriculaire se termineraient de façon diffuse dans l'hypothalamus, les neurones enfin nés du groupe AI3 auraient un trajet ascendant. Récemment enfin, diverses publications ont mis en évidence des systèmes dopaminergiques méso-corticaux, THIERRY et coll. (1973 a et b) HÖKFELT et coll. (1974), LINDVALL et BJORKLUND (1974).

1.3.4_ SUGGESTIONS D'UN ROLE MEDIATEUR DE LA DOPAMINE DANS LA THERMOREGULATION

Plusieurs publications apportent des arguments à l'hypothèse d'une intervention de la DA. dans les mécanismes thermorégulateurs centraux.

L'administration centrale de l'amine, chez plusieurs espèces animales, produit une hypothermie. BRITTAIN et HANDLEY (I967) obtiennent cet effet chez la Souris par administration i. c. v. de IO à I60 µg de DA.. BRUINVELS (I970), NAKAMURA et THOENEN (I97I) par injection intracisternale ou i. c. v. chez le Rat concluent eux aussi à l'action hypothermisante de l'amine. Néanmoins MYERS et YAKSH (I968) ont observé chez le Rat une hyperthermie. L'effet hypothermisant de la DA. peut être prévenu par des agents bloquant les récepteurs dopaminergiques. BURKS et KENNEDY (I973) ont antagonisé l'action hypothermisante de l'amine chez le Chat par le halopéridol et KRUCK (I972) chez le Rat par le pimozide. Ces antagonismes sont importants à considérer ; ils permettent de rapporter l'hypothermie observée à la stimulation de récepteurs dopaminergiques. L'effet hypothermisant observé aurait pu être consécutif à la transformation de la DA. en NA.. BARNETT et TABER (I968) chez la Souris ont observé l'action hypothermisante de la L-DOPA.. STROMBERG et SVENSSON (I97I) en associant à l'acide aminé un inhibiteur périphérique de la DOPA.-décarboxylase, le M. K. 485, font apparaître une hypothermie chez le Rat.

Les effets sur la température des agents libérateurs de la DA. sont également intéressants à considérer. L'amphétamine est l'agent le plus classique à cet égard, bien qu'il ne soit pas spécifique. A dose élevée, par voie systémique, l'amphétamine est hyperthermisante : GREENBLATT et OSTERBERG (I96I), ASKEN (I962), JORI et GARATTINI (I965), MORPURGO et THEOBALD (I965), GESSA et coll. (I969).

Avec les travaux de Mc CULLOUGH et coll., (I970) chez la Souris, et ceux de JELLINECK (I971) chez le Rat des nuances apparaissent. Ces auteurs observent que l'amphétamine produit sur la température une action biphasique, faite d'une hypothermie aux faibles doses et d'une hyperthermie aux doses élevées. L'administration i. c. v. d'amphétamine induit, dans une gamme étendue de doses, une hypothermie. Il est dès lors suggéré que l'hypothermie est un phénomène central, tandis que l'hyperthermie a une origine périphérique.

MANTEGAZZA et coll. (I968), GESSA et coll. (I969) établissent que l'hyperthermie induite par l'amphétamine procède d'une libération de NA. aux terminaisons du système ortho-sympathique. Le médiateur agirait alors sur des récepteurs béta adrénergiques du tissu adipeux pour induire une lipolyse. Un substrat très thermogénique (les acides gras non estérifiés) se trouverait privilégié. Cette théorie n'explique pas tous les mécanismes de l'action hypothermisante de l'amphétamine.

BIZZI et coll. (I970), MATSUMOTO et SHAW (I97I) ont observé des dissociations entre les actions métaboliques et les effets hyperthermisants.

Parmi les autres mécanismes en cause on peut citer l'action excito-motrice (facteur de thermogénèse) et l'action vasoconatrictrice (qui diminue les possibilités de thermolyse). L'action excito-motrice peut participer à la fois d'une médiation dopaminergique et noradrénergique centrale. MATSUMOTO et GRIFFIN (I97I) ont obtenu avec le pimozide une diminution de l'hyperthermie induite par l'amphétamine chez le Rat. Ce résultat peut être interprété comme l'antagonisme exercé par le neuroleptique sur la participation dopaminergique aux effets excito-moteurs. Les effets hyperthermisants et léthaux de l'amphétamine varient selon la souche de souris utilisée.

WEAVER et KERKLEY (1962) ont montré que les souris C3H sont parmi les moins sensibles. Cette observation a eu des prolongements très récents. CACCIA et coll. (1973) ont observé une différence de vitesse de renouvellement de la DA. cérébrale chez deux souches de souris (C3H et NMR) présentant une réponse très différente à l'action hyperthermisante de l'amphétamine. Alors que les souris C3H répondent à l'amphétamine par une hypothermie, les NMR pour les mêmes doses élevées de l'agent présentent une hyperthermie. Les stocks des CA. centrales des souris C3H sont moins affectés par l'amphétamine que ceux des souris NMR.

Notons enfin que chez le Lapin l'amphétamine induit une hyperthermie antagonisée par le pimozide (HILL et HORITA, 1971).

Un autre libérateur présumé de la DA., l'amantadine, exerce chez le Rat et chez la Souris une action hypothermisante (SIMON et coll. 1970).

Dans l'hypothèse d'une médiation dopaminergique dans la thermorégulation, l'étude des modifications thermiques induites par les agents stimulant ou bloquant directement les récepteurs de la DA., est d'un très grand intérêt. Postulant une action hypothermisante exercée par cette médiation, il était contradictoire de constater que les neuroleptiques, c'est à dire les agents bloquant les récepteurs dopaminergiques, produisaient eux-mêmes une hypothermie. Cet effet même paraissait inséparable de la qualité neuroleptique, au point de figurer parmi les critères retenus par certains auteurs pour définir cette classe pharmacologique. L'avènement de nouvelles molécules, exerçant de façon très spécifique le blocage des récepteurs dopaminergiques et dénuées d'action hypothermisante (tel le pimozide), doit permettre de faire évoluer les conceptions à cet égard et de supprimer la contradiction que nous avons souligné.

1.4 -- BUTS ET PRINCIPES DE NOS EXPERIMENTATIONS

Différents arguments permettent de suggérer l'intervention de l'HA. et de la DA. dans la thermorégulation. Notre étude vise à mettre en évidence des neurones histaminergiques et dopaminergiques ainsi que des récepteurs participant à cette fonction.

Dans le domaine de la thermorégulation les différences interspécifiques sont fréquentes. Toutes nos expérimentations sont pratiquées chez la Souris, animal particulièrement sensible aux influences qui tendent à modifier la température corporelle.

Une démarche souvent semblable est entreprise pour l'étude des deux médiations. Elle envisage l'incidence sur la température, des modifications exercées à trois niveaux différents de la médiation aminergique étudiée : niveaux présynaptique, synaptique et post-synaptique.

a) Au niveau présynaptique : On modifie la biosynthèse du médiateur, l'accroissant ou au contraire l'inhibant. On produit encore la libération du médiateur.

b) Au niveau synaptique : On inhibe le catabolisme ou la recapture du médiateur.

c) Au niveau post-synaptique : On stimule directement les récepteurs d'activité par des agonistes, ou au contraire on produit leur blocage par des antagonistes.

Par l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes spécifiques on identifie ces récepteurs en précisant leur nature et leurs caractéristiques.

On tente enfin de mettre en évidence des neurones supports de ces récepteurs post-synaptiques ou relayant, moins directement, l'effet de leur stimulation.

2 - METHODOLOGIE

2.1 - ANIMAUX D'EXPERIENCE

Nous avons utilisé dans toutes nos expériences des souris Charles River, C. D. 1. de sexe mâle, agées de 30 à 40 jours et pesant de 25 à 30 grammes. Dans notre animalerie, elles sont groupées par 30, dans des cages en makrolon (L. 0,40 x l. 0,25 x h. 0,15m), sur une litière de copeaux. Elles y séjournent pendant environ huit jours avant les essais. Comme la température d'élevage chez le producteur, la température de l'animalerie est réglée à 23-24°. Un cycle jour-nuit est artificiellement réalisé. La période de jour s'étend de 8 heures à 20 heures. L'eau et la nourriture (entretien pour rats et souris U. A. R.) sont laissés en permanence. Les expériences ont été pratiquées à toutes périodes de l'année, toujours l'après midi. Trois heures avant l'épreuve les souris sont isolées dans des cages transparentes (L. 0,20 x l. 0,10 x h. 0,10 m) sur un lit de copeaux, sans eau ni nourriture. La température du laboratoire est régulée à 22° par un climatiseur.

2.2- PRISE DE LA TEMPERATURE

La température corporelle des animaux est mesurée à l'aide d'un thermocouple d'un diamètre de I,5 mm, enfoncé par l'anus à une profondeur constante de 40 mm, alors que l'animal, pincé par la peau du cou, est retourné sur le dos. L'extrémité de la sonde est donc au voisinage du foie ou d'une coupole diaphragmatique. Ce thermocouple est relié à un galvanomètre (T.E-3 ELLAB) permettant d'apprécier le I/IO de degré centigrade. La lecture est faite lors de la stabilisation de l'index lumineux qui survient en moins de IO secondes.

2.3 - INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES CHEZ LA SOURIS

L'injection est pratiquée dans le ventricule latéral gauche.

- Coordonnées du lieu d'injection :

L'injection est pratiquée au moins à I,5 mm en arrière du bregma, au moins à 2,5 mm en avant du lambda, à une latéralité de I à 2 mm par rapport à la ligne médiane et à une profondeur comprise entre 2,2 et 3,7 mm à partir du revêtement cutané externe.

Ces coordonnées ont pu être confrontées, grâce à un appareil stéréotaxique, aux données d'un atlas stéréotaxique du cerveau de la souris (LEHMAN, I974). Elles correspondent à :

- une antériorité A de 2,950 à 4,I50
- une latéralité gauche L de 0,95 à 2,0
- une profondeur H de 3,0 à 4,5

- Technique de l'injection :

Le pouce et l'index saisissent latéralement et tirent en arrière la peau du cou de la souris. On appuie la base de la tête de l'animal sur une plate forme réglée à hauteur convenable. On s'assure d'une bonne horizontalité de la tête. On pique au niveau choisi en tenant bien verticalement l'ensemble aiguille-seringue.

Les yeux de l'animal constituent un des principaux repères.

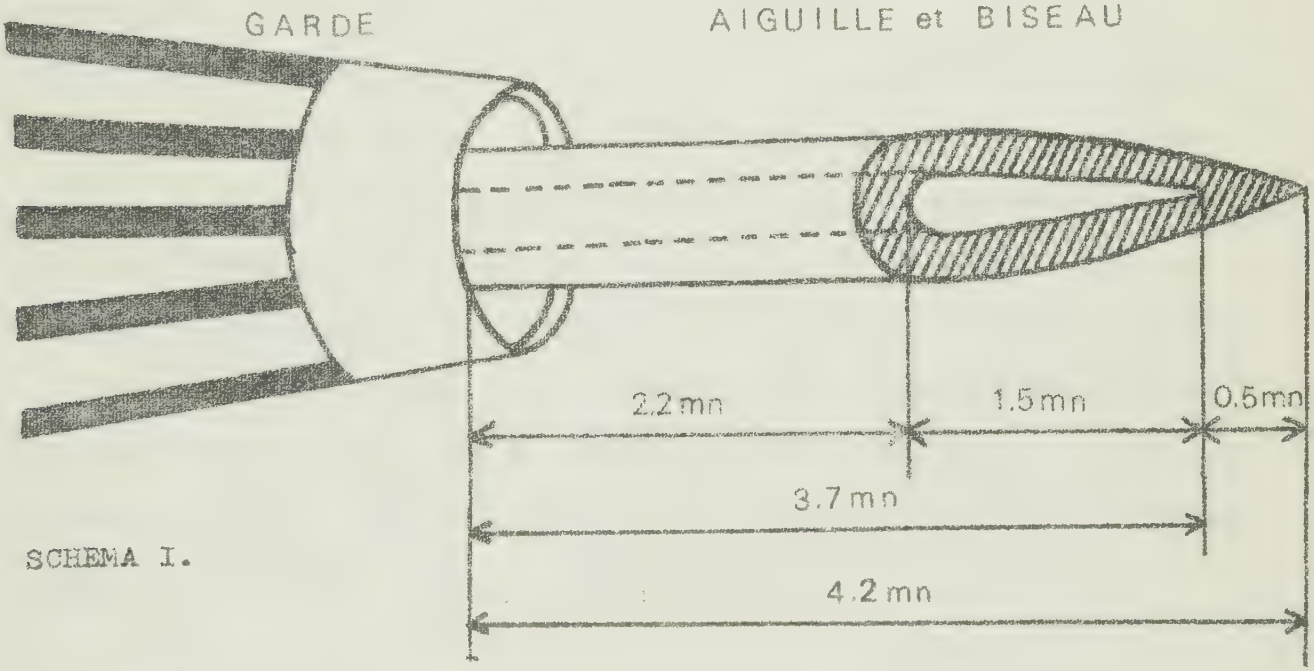
Un long entrainement est nécessaire pour une bonne maîtrise de la technique.

On pratique souvent avant les expériences des essais d'injection d'encre de chine diluée. Les animaux sont ensuite sacrifiés. On observe le point d'injection par rapport aux synarthroses crâniennes. On effectue une coupe frontale passant par ce point et on examine à la loupe binoculaire la trace de l'aiguille, de même qu'on s'assure de la présence de l'encre de chine dans les ventricules.

Le volume injecté est de 5 microlitres, en cinq secondes environ.

- Matériel :

L'aiguille servant à l'injection a un diamètre de 0,5 mm. Son biseau est amené, si besoin, à une longueur de I,5 mm à l'aide d'une pierre à huile. Une garde en polymère synthétique attenant au corps de la seringue, ne laisse dépasser l'extrémité de l'aiguille que sur une longueur de 4,2 mm. (conf. schéma I) L'aiguille est montée sur une microseringue de 50 µl graduée au Iµl. (HAMILTON - BONADUZ 705).



SCHEMA I.

- Contrôle de l'injection :

Cette technique d'injection i. c. v. à main levée comporte un certain pourcentage d'échec, même chez un manipulateur entrainé. Dans toutes nos expérimentations, nous avons éliminé les animaux pour lesquels on observait :

a) un céphalhématome : celui ci se manifeste par un soulèvement du scalp. Il traduit en règle une piqure trop médiane, lésant l'artère inter.hémisphérique.

b) une hémorragie extériorisée,

c) une résurgence de liquide lors du retrait de l'aiguille,

d) une résistance lors de l'appui sur le piston de la seringue. Cette sensation étant variable selon le niveau de la seringue, on opère toujours entre les mêmes graduations.

Ces deux derniers incidents surviennent quand l'injection est pratiquée en dehors du ventricule, en plein tissu cérébral.

e) des mouvements de la tête pendant l'injection, du fait d'une mauvaise contention,

f) enfin tout autre incident notable...tel la survenue d'épisodes convulsifs ou de manifestations asphyxiques.

Lors des traitements par la 6 OH-DA., on dispose en outre de deux critères supplémentaires : une hypothermie précoce et marquée (entre 30 et 90 minutes après l'injection), un amaigrissement particulièrement net après 24 heures. Ces deux effets sont en parfaite corrélation, de sorte qu'on ne retenait habituellement qu'un seul d'entre eux. La préférence était souvent accordée à l'hypothermie. La figure I traduit l'évolution dans le temps de ces deux effets chez des souris ayant reçu au temps 0 une injection i. c. v. de 6 OH-DA., 50 µg par animal.

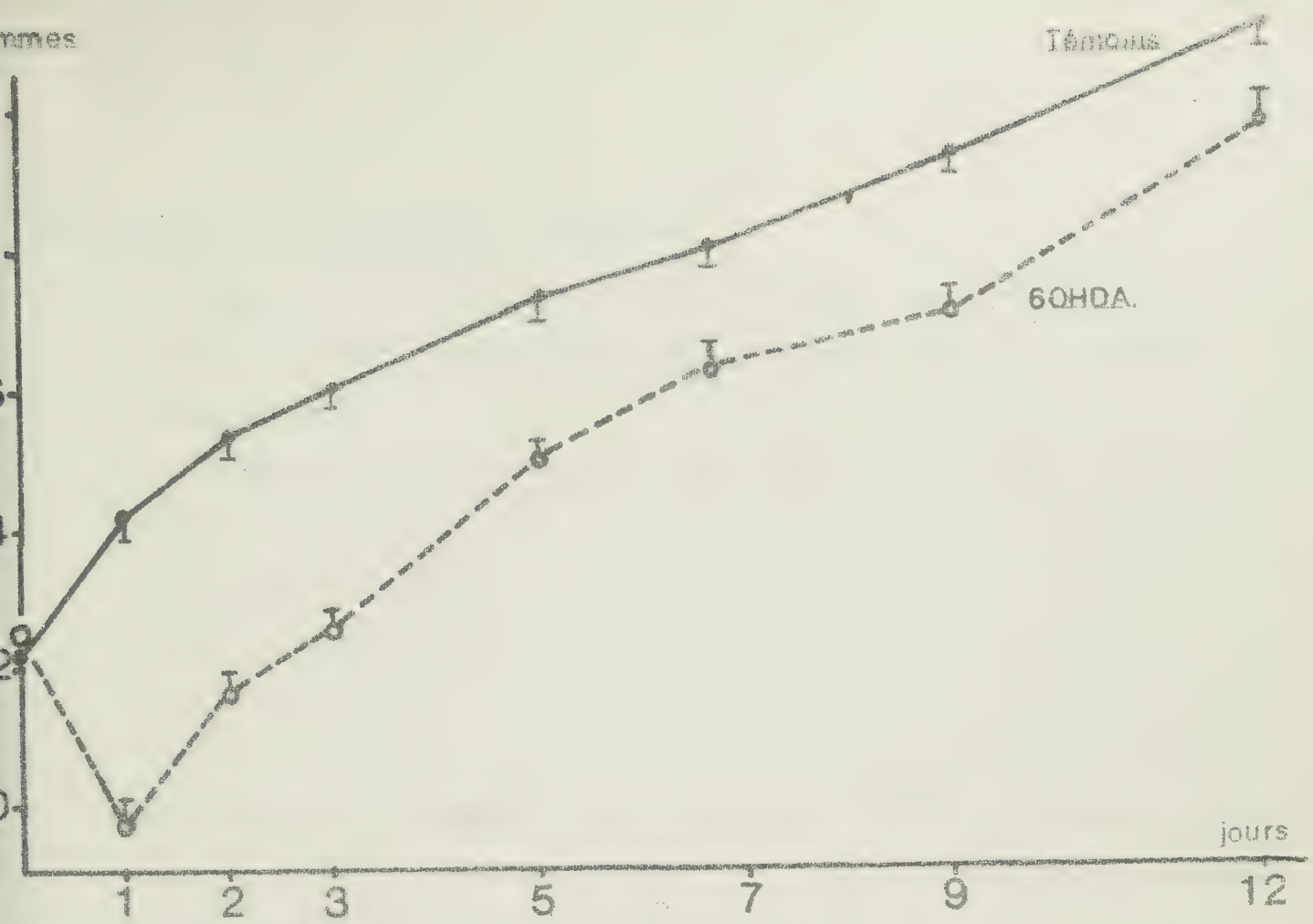


FIGURE I a : Courbe de l'évolution du poids corporel de souris traitées par voie i.c.v. par la 6-OH-DA (50 µg), comparaison à des témoins.
en ordonnée : poids en gramme.
en abscisse : temps en jours après le traitement.
M ± SM de 20 essais.

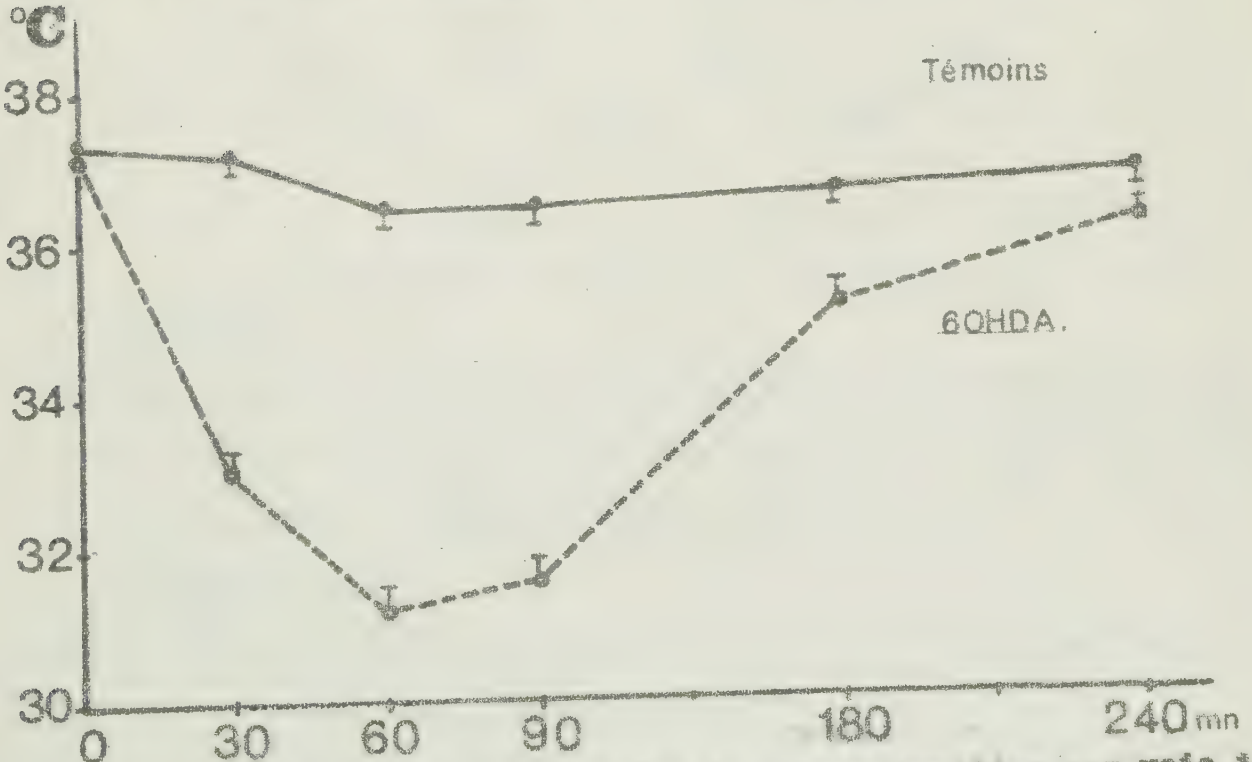


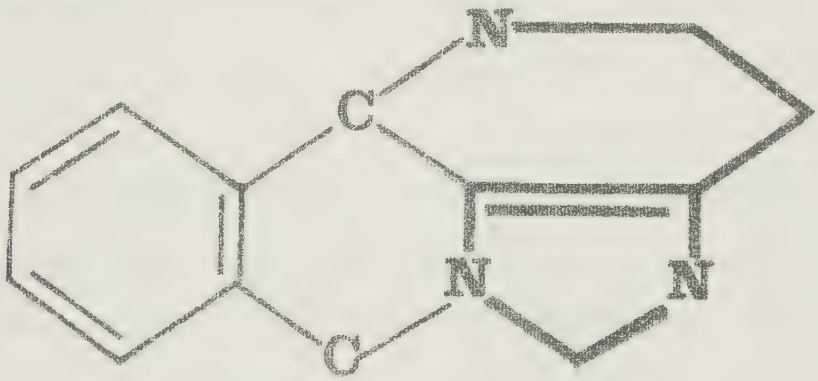
FIGURE I b : Evolution de la température de souris traitées par voie i.c.v. par la 6-OH-DA (50 µg), comparaison à des témoins.
en ordonnée : température en degré.
en abscisse : temps en heure

2.4 - DOSAGE DE L'HISTAMINE CEREBRALE

Le dosage de l'HA. cérébrale est effectué d'après la méthode de MEDINA et SHORE (1966) modifiée par SCHWARTZ et coll. (1970).

a) Principe :

Une homogénéisation du cerveau avec défécation permet d'obtenir l'histamine en solution. L'extrait est purifié par passage sur résine pour éliminer des substances qui interfèrent lors de la réaction de fluorescence ; histidine, peptides à histidine N terminale, spermidine, etc... L'histamine enfin est condensée en milieu alcalin avec l'orthophtaldialdéhyde pour former un composé fluorescent, (longueur d'onde excitatrice 350 mμ , longueur d'onde de la lumière réémise 450 mμ) et stable en milieu acide. Ce composé répondrait à la formule suivante



COMPLEXE FLUORESCENT FORME ENTRE L'HISTAMINE ET L'ORTHOPHTALDIALDEHYDE

b) Technique :

Les animaux sont sacrifiés par décapitation. Le prélèvement de leur cerveau est immédiatement pratiqué. Les cerveaux sont pesés, et traités pour le dosage deux par deux.

Homogénéisation :

Elle s'effectue dans une solution d'acide perchlorique 0,4 N. froide, au moyen d'un broyeur (POLYTRON).

Défécation :

La suspension obtenue est placée dans la glace (30 minutes) puis centrifugée. Le surnageant, après décantation, est amené à pH 6 avec de la potasse puis dilué avec du tampon phosphate 0,01 M., pH 6 (PO_4 H Na_2 + PO_4 H_2 K). Un séjour de 12 heures au réfrigérateur à + 4°c permet la précipitation du perchlorate de potassium, qu'une centrifugation rassemble en un culot.

Préparation de la résine et passage sur colonne :

La résine de phosphate de cellulose : CELLEX-P (CALBIOCHEM) subit avant usage de nombreux lavages. Ils sont opérés, durant 90 minutes chacun, par différents réactifs dans l'ordre suivant : acide chlorhydrique 0,5 N., chlorure de sodium en solution molaire, carbonate de sodium en solution molaire, soude 0,1 N., éthanol pur. Chaque phase du lavage est suivie de deux rinçages consécutifs à l'eau distillée, durant 90 minutes chacun. Une décantation est opérée à l'issue de chaque étape.

La résine ainsi préparée est conservée dans du tampon phosphate pH 6, 0,2 M., à une température de + 4°c.

Lors de l'emploi, la résine remise en suspension dans le tampon surnageant, est versée dans des colonnes de verre de 7 mm de diamètre, obturées au niveau de leur rétrécissement inférieur par un tampon de laine de verre. La hauteur de la résine dans la colonne, après écoulement du tampon, doit être de 40 mm.

On rince la résine dans la colonne, avec 1 ml de tampon phosphate pH 6, 0,01 M.. Dès que cesse son écoulement, on verse le défécat des opérations précédentes sous un volume de 10 ml.

Elution :

La colonne est d'abord lavée par 10 ml d'eau bidistillée, puis par 2 ml d'une solution de chlorure de sodium 0,2 molaire.

Ces premiers effluents sont rejetés.

L'élution est alors opérée par affusion de 5 ml de la solution de chlorure de sodium 0,2 molaire. La totalité de ce dernier effluent est recueillie.

Réaction de fluorescence :

Dans deux tubes on mesure 2 ml de l'effluent final. L'un servira de "Témoin", l'autre de "Dosage". Tandis qu'on verse dans le tube "Témoin" 0,5 ml d'une solution d'acide citrique 2 M. (le pH acide d'emblée s'opposera à la formation du complexe fluorescent) on met dans le tube "Dosage" 0,5 ml de soude 0,4 N..

On ajoute à chacun de ces tubes 0,10 ml d'une solution à I p 1000 (P/V) d'orthophtalaldéhyde dans le méthanol.

On attend exactement 4 minutes à la température du laboratoire.

On ajoute, dans le tube "Témoin" 0,5 ml de la solution de soude, dans le tube "Dosage" 0,5 ml de la solution d'acide citrique.

On a traité simultanément comme les dosages une gamme étalon correspondant aux concentrations 0, 25, 50, 100 nanogrammes d'histamine.

Dans les deux heures qui suivent la réaction, on doit effectuer la lecture.

Lecture fluorescimétrique :

Filtre primaire 350 mμ

Filtre secondaire 435 mμ

On règle le 100 de fluorescence sur le point 100 ng de la gamme. On lit alors les autres valeurs de la gamme. On trace la droite représentative de l'intensité de fluorescence en fonction des concentrations. Cette droite ne passe pas par le 0 des axes de coordonnées en raison d'une fluorescence propre des réactifs.

Avec le même réglage de l'appareil on lit les "Dosages" et leurs "Témoins" correspondants. La valeur obtenue en soustrayant au

"Dosage" son "Témoin est reportée sur une droite parallèle à celle de la gamme, mais passant cette fois par le O. On peut lire la concentration qui lui correspond.

.5 _ MESURE DE L'ACTIVITE MOTRICE

Nous avons utilisé l'actimètre en armoire décrit par BOISSIER et SIMON (1965)

La souris est introduite dans une enceinte de plexiglass (L. 0,27 x l. 0,22 x h. 0,10 m) située dans une armoire métallique qui comporte à sa partie postérieure une grille d'aération laissant passer un jour très affaibli. Deux paires de boitiers sont en vis à vis selon les deux axes de symétrie du plancher rectangulaire de l'enceinte. L'un des boitiers de chaque paire comporte une source lumineuse dont un filtre ne laisse passer que l'infra-rouge, avec une intensité trop faible pour provoquer un échauffement notable. Ce rayonnement est focalisé sur le boitier en regard qui comporte une cellule photoélectrique.

Chaque fois que, par ses déplacements, l'animal croise un des axes ainsi défini, l'interruption du faisceau produit une impulsion électrique que des compteurs dénombrent.

2.6-TRAITEMENT STATISTIQUE DES RESULTATS

a) Pour chaque moyenne, on précisera l'écart type Sm qui lui correspond. Il est donné par la formule

$$Sm = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

où s^2 représente la variance,

σ l'écart type de la distribution et

n le nombre de valeurs individuelles ayant servi à l'établissement de la moyenne M.

Sur les graphiques, les segments verticaux figurent ce même Sm.

b) La comparaison statistique des moyennes a été effectuée par le test t de STUDENT.

Les astérisques affectés à ces valeurs expriment à quel degré la différence entre les deux moyennes est significative :

* un astérisque correspond à une probabilité $P \leqslant 0,05$. C'est à dire que le risque d'une différence non significative entre les deux moyennes représente moins de 5 p. 100 de chance

** pour une probabilité $P \leqslant 0,01$

N. S. non significatif $P > 0,05$

2.7- PREPARATION DES FORMES INJECTABLES, doses, volumes administrés, substances utilisées.

- Toutes les doses des substances salines administrées sont exprimées en poids des bases correspondantes.
- Pour les injections i. c. v. la dose indiquée représente la dose absolue par souris, administrée dans un volume de 5 µl.
- Pour les injections par toute autre voie : i. p., s. c., i. v., la dose indiquée correspond au poids de base par kilogramme de poids corporel de l'animal, injecté sous un volume de IO ml/kg.
- Les témoins reçoivent, par la même voie que les animaux traités, un égal volume de solvant du composé administré.
- Le véhicule des substances solubles est constitué par de l'eau distillée ou du soluté physiologique de chlorure de sodium, stériles et apyrogène (MERAM).
- Quant la tonicité des solutions injectées est élevée, on corrige l'osmolarité du solvant administré aux témoins par du chlorure de sodium en concentration convenable.
- Les solutions de 6 OH-DA., de 5-6-HT., et d'apomorphine s'oxydant très facilement, on prévient ce phénomène par addition d'acide ascorbique à la concentration de I p. IOOO. Pour les deux premières solutions on prend la précaution supplémentaire d'une préparation extemporanée avec conservation dans la glace pendant la durée de l'expérience.
- Les substances peu solubles sont mises en suspension dans une solution à I p.IOO de carboxyméthylcellulose (sel sodique) (CALBIOCHEM) en utilisant un homogénéisateur (POLYTRON).

2.8 - JUSTIFICATION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES

a) Choix de la Souris

Ce choix nous a été dicté par plusieurs considérations. Cet animal présente une très grande sensibilité à l'action des agents hypothermisants en particulier ; si museau, pattes et queue sont des organes capables d'assurer une thermolyse importante, il s'y ajoute, du fait de la petite taille de l'animal, une surface d'échange calorique très importante relativement au volume. La modicité relative de son prix et la facilité de son élevage ne sont pas sans intérêt puisque nous avons utilisé pour l'ensemble de nos expérimentations plus de 12 000 animaux. Le recours à des animaux mâles, exclusivement, évite la variabilité inhérente au sexe femelle et plus encore à la coexistence des animaux des deux sexes. Le choix d'animaux pesant de 25 à 30 grammes nous permet d'apprécier avec une assez bonne précision l'âge des animaux puisque leur croissance pondérale a une pente encore importante. Ces animaux sont suffisamment âgés pour que l'on admette la maturité de leurs fonctions thermorégulatrices.

b) Condition de la prise de température

L'isolement des souris, préalable à l'essai, se justifie à plusieurs égards :

- Nous avons observé que l'isolement extemporané des souris lors de la prise de température est suivi d'une hypothermie immédiate, compensée secondairement (Tableau II).
- Cet isolement préalable permet à l'hyperthermie, induite chez certains animaux par l'agressivité intraspécifique fréquente dans les populations de souris mâles, de disparaître.
- Cet isolement supprime les hyperthermies en rapport avec la "toxicité de groupe" exercée par les noosmaleptiques.

TEMPS (minutes)	0	30	60	120	180
SOURIS ISOLEES AU TEMPS 0	37°2 ± 0°20	36°2 ± 0°20	36°8 ± 0°20	36°7 ± 0°10	36°5 ± 0°10
SOURIS GROUPEES	37°4 ± 0°20	37°4 ± 0°20	36°8 ± 0°20	36°5 ± 0°25	36°6 ± 0°15
P	N. S.	0,001 ✱ ✱ ✱	N.S.	N.S.	N.S.

TABLEAU II : EFFET DE L'ISOLEMENT SUR LA TEMPERATURE DES SOURIS .
Les souris séjournent à la température du laboratoire trois heures avant l'expérience, groupées (vingt animaux par cage) . Au temps 0 de l'expérience on détermine la température des souris . Vingt d'entre elles sont isolées, vingt autres restent groupées. Leur température est reprise aux temps indiqués.

- Cet isolement, enfin, rend plus sensible, plus régulière, et plus reproductible l'hypothermie induite par divers agents.

La température du laboratoire : inférieure de I à 2°c par rapport à la température d'élevage, et de 6 à 8°c par rapport à la température de neutralité thermique de l'animal, sensibilise dans des limites raisonnables aux effets hypothermisants de différents traitements.

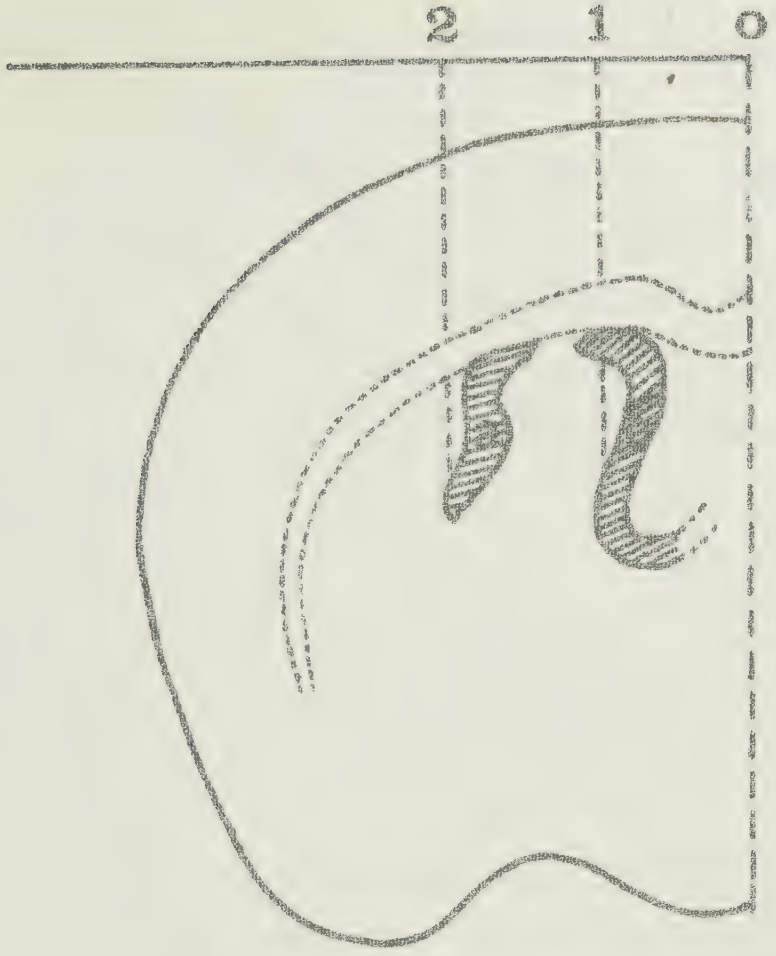
Détermination de la température colique : Nous avons vérifié que la température mesurée par cette voie, est identique à celle mesurée dans l'œsophage de l'animal (technique préconisée par certains auteurs). Cette détermination de la température colique est apparemment mieux supportée par l'animal qui ne se débat sensiblement pas. Par la voie œsophagienne, on peut craindre les fausses routes, vers la trachée, qui entrainent un syndrome asphyxique, ou la morsure des thermocouples qui sont d'un prix élevé.

c) Modalités des injections intracérébroventriculaires

Choix des coordonnées du lieu d'injection :

Les ventricules latéraux sont d'autant plus médians et haut situés qu'on les considère plus antérieurement. Le lieu d'injection que nous avons choisi, s'il n'aborde pas les ventricules dans leur partie la plus ample, présente par contre des avantages importants :

- Il offre une certaine latitude ; d'au moins I mm dans toutes les directions de l'espace (Cf. schéma II)
- Les ventricules étant très superficiels, au niveau choisi, ceci évite la traversée de nombreuses structures. Ainsi, seul le cortex et le corps calleux seront traversés. Le noyau caudé est au plus érodé dans sa partie interne, et le thalamus dans sa partie supérieure.
- ce lieu d'injection très superficiel, limite les erreurs inhérentes aux défauts de verticalisation de l'aiguille, et rend plus



SCHEMA II : Schéma montrant le changement de coordonnées latérales du ventricule latéral gauche entre deux plans frontaux d'antériorité 3,050 (a) et d'antériorité 4,150 (b) .
Coordonnées et schéma établis d'après l'atlas du cerveau de la souris ; LEHMAN (1974) .

facilement perceptible l'existence d'un reflux de liquide, dont on a vu la signification.

- La proximité des synarthroses crâniennes permet, à posteriori, une localisation assez précise du lieu d'injection. Ces contrôles sont importants, surtout quand on apprend à pratiquer la technique. Ils sont possibles en outre, plusieurs jours, voire semaines après l'injection ; la trace de l'aiguille persiste sous la forme d'un point blanchâtre d'os remanié.

Autres considérations :

Cette technique représente pour l'animal un traumatisme certain. Elle ne paraît pas utilisable pour l'étude de comportements élaborés, induits de façon immédiate par la substance injectée. Pour l'étude à laquelle nous la destinons, nous avons constaté, que la contention et la piqure sont à elles seules susceptibles de produire une hypothermie significative relativement à des souris témoins ne subissant pas ces manipulations. L'injection consécutive de 5 µl de soluté physiologique n'accroit pas ce phénomène (Cf. tableau III). Cette constatation rend impérative l'injection i. c. v. chez les animaux témoins de chaque expérience.

TEMPS (minute)	0	15	30	45	60
TEMOINS	38°0 ± 0°10	38°0 ± 0°20	37°4 ± 0°15	37°1 ± 0°15	37°1 ± 0°15
PIQURE i.c.v.	N.S. 37°6 ± 0°20	♦ ♦ 37°2 ± 0°20	♦ ♦ ♦ 36°0 ± 0°30	♦ 36°2 ± 0°30	♦ 36°4 ± 0°25
PIQURE i.c.v. et injection de soluté physiol.	N.S. 37°7 ± 0°20	♦ ♦ 37°2 ± 0°15	♦ ♦ ♦ 36°4 ± 0°20	N.S. 36°6 ± 0°25	N.S. 36°9 ± 0°30

TABLEAU III : Effet de la piqure intracérébroventriculaire (i.c.v.) et de l'injection intracérébroventriculaire de soluté physiologique de chlorure de sodium, sur la température des souris .

M. ± SM de 12 essais. La comparaison statistique des moyennes de ces deux lots est faite par rapport aux moyennes des animaux témoins.

3 - HISTAMINE

et

THERMOREGULATION

RESULTATS

3.1 - MODIFICATIONS DU METABOLISME DE L'HISTAMINE ENDOGENE

1.1 - EFFET D'UNE CHARGE SYSTEMIQUE EN L-HISTIDINE, SUR LA CONCENTRATION CEREBRALE D'HISTAMINE

a) Protocole opératoire :

Trois lots de 9 souris sont constitués. Au temps 0 : on administre aux souris de deux lots de la L-Histidine en solution neutralisée, à la dose de 850 mg/kg, par voie i. p.. Les souris du troisième lot reçoivent par la même voie un soluté de chlorure de sodium de tonicité voisine (45 g %°).

Le premier lot d'animaux traités par la L-His. est sacrifié au temps 30 minutes, le lot témoin au temps 60 minutes et le deuxième lot de souris "histidine" au temps 90 minutes. On détermine la concentration d'HA. cérébrale de ces trois lots.

b) Résultats :

La comparaison du taux d'HA. cérébrale, chez les animaux des trois lots, montre que la charge en L-His. pratiquée par voie i. p. induit un accroissement hautement significatif de la concentration cérébrale de l'amine. Cet accroissement atteint respectivement 81 et 118 % aux temps 30 et 90 minutes après l'administration de l'acide aminé (Tableau IV).

c) Conclusion :

L'augmentation du taux cérébral d'HA. que nous observons après l'administration d'une forte dose de L-His., vient à l'appui des résultats obtenus par SCHWARTZ et coll. (1972) chez le Rat, et par TAYLOR et SNYDER (1972) chez la Souris. Cette augmentation

	HISTAMINE CEREBRALE (ng/g)	VARIATION par rapport aux témoins (%)
TEMOINS	43,8 ± 2,4	----
L. HISTIDINE (30 minutes)	79,1 ± 4,2 ***	+81 %
L. HISTIDINE (90 minutes)	95,3 ± 4,6 ***	+118 %

TABLEAU XV : Effets de l'administration de L. histidine (850 mg / kg i.p.) sur le taux d'histamine cérébrale de la souris .

M ± sm. Ap G essais.

peut être expliquée par les caractéristiques biochimiques de l'H. D., enzyme responsable de la biosynthèse de l'HA., qui n'est pas saturée aux concentrations physiologiques de l'acide aminé (SCHWARTZ et coll., 1970). L'accroissement du taux d'histidine disponible doit être important et prolongé pour que la concentration en HA. soit significativement accrue. Ainsi, après utilisation de faibles doses d'histidine (100 mg/kg) BOISSIER (1971) n'a pas observé de variations marquées de la concentration cérébrale de l'amine. Par contre l'administration i. p. de 1000 mg par kg d'His. à trois reprises a permis à TAYLOR et SNYDER (1972) d'obtenir un accroissement supérieur (300 à 500 %) à celui que nous avons constaté.

L'augmentation du taux d'HA. cérébrale, sous l'influence d'une charge en L-His., parait s'effectuer selon les mêmes voies que celles qui sont impliquées lors de la formation de l'amine endogène. Ainsi la répartition régionale et subcellulaire de l'amine ainsi synthétisée est analogue à celle de l'HA. cérébrale des animaux témoins (SCHWARTZ et coll., 1972, TAYLOR et SNYDER, 1972).

1.2_ ACTION DE LA L-HISTIDINE SUR LA TEMPERATURE DE LA SOURIS

a) Protocole opératoire

Deux lots de I4 souris sont constitués. Après avoir pris leur température initiale, on injecte aux souris du premier lot une solution neutralisée de L-histidine 850 mg/kg, par voie i. p.. Les souris du deuxième lot serviront de témoins. Elles reçoivent, au même temps, et par la même voie, un soluté de chlorure de sodium de tonicité voisine (45 g/l) sous un volume de 0,2 ml/20 g. La température de toutes les souris est mesurée ensuite aux temps I0, 20, 40, 60, 80, I20 et I80 minutes.

b) Résultats

La charge systémique en L-His. (850 mg/kg ; i. p.) en solution neutralisée ne produit pas de modifications significatives de la température des souris traitées, relativement aux témoins, pendant les I80 minutes qui suivent l'injection (Tableau V).

Une autre expérience a été pratiquée, en utilisant la même dose de L-His., mais en remplaçant chez les témoins le soluté de chlorure de sodium par une solution de D-histidine neutralisée (850 mg/kg, i. p.). Nous n'avons pas observé de différence de température entre les deux lots d'animaux.

c) Conclusions

La charge systémique en L-His alors qu'elle accroît de façon significative le taux de l'HA. cérébrale, ne modifie pas la température des animaux traités. Ce résultat est à rapprocher de celui, récemment rapporté, par SCARAGLI et PAVAN (I972). Ces auteurs ont étudié l'action sur la température du rat de différents acides aminés injectés par voie i. c. v.. La L-His. n'a pas influencé la température des animaux.

TEMPS (minutes)	0	10	20	40	60	80	120	180
L.HISTIDINE (1)	37°6 ± 0°2	37°2 ± 0°2	36°9 ± 0°1	36°7 ± 0°1	37°2 ± 0°2	37°4 ± 0°2	37°4 ± 0°2	37°4 ± 0°2
TEMOINS (2)	37°5 ± 0°2	37°1 ± 0°2	36°8 ± 0°1	37°1 ± 0°1	37°5 ± 0°2	37°5 ± 0°1	37°3 ± 0°2	36°2 ± 0°1

TABLEAU V : ACTION DE LA L. HISTIDINE SUR LA TEMPERATURE DE LA SOURIS.

(1) L. Histidine (750 mg/ kg.c. ; 0,2 ml/ 20 g. Solution neutralisée)

(2) Soluté de chlorure de sodium (9 g/ l ; 0,20 ml/ 20 g ; i.p.)

N ± se de 10 souris ; à aucun des temps les différences entre les deux lots ne sont significatives.

Ce résultat, par contre, diffère de celui observé par STERN (communication personnelle) chez la Souris, et de celui rapporté par LOMAX (communication personnelle) chez le Rat. Ces auteurs notent une action hypothermisante de l'acide aminé.

Les vérifications que nous avons entreprises nous ont permis de confirmer le résultat relaté au tableau V. Nous n'avons observé des hypothermies, très précoces, modérées et brèves, qu'en utilisant des solutions de L-His. non neutralisées. Ceci peut être expliqué comme un effet de l'acidose fixe qui induirait une polypnée. Considérée isolément, l'absence d'effet de l'accroissement du taux de l'HA. cérébrale sur la température s'inscrit en faux dans l'hypothèse d'un rôle de l'amine dans la thermorégulation. Néanmoins, on peut imaginer que l'accroissement du taux endogène de l'HA., ainsi réalisé, ne coincide pas nécessairement avec une augmentation de sa libération et donc de sa concentration active au niveau synaptique. Il se pourrait également que la forte dose de l'acide aminé utilisée, fasse intervenir d'autres systèmes que celui de l'histamine. On peut, à la suite des travaux de BARBOSA et coll. (1971), entrevoir une inhibition de la synthèse d'autres médiateurs par compétition avec les systèmes de transport actif des précurseurs.

3.1.3. ACTION D'INHIBITEURS DE L'HISTIDINE DECARBOXYLASE SUR LA TEMPERATURE

a) Principe

A l'opposé de la démarche précédente on a étudié l'effet d'une déplétion de l'HA. cérébrale sur la température. On utilise pour ce faire deux inhibiteurs de l'H. D. : le N. S. D. I055 (brocrésine ou 4 bromo 3 hydroxybenzyloxyamine) et le M. K. 785 (α hydrazinohistidine).

b) Protocole opératoire

Au cours d'expériences différentes, le N. S. D. I055 et le M. K. 785 ont été administrés par voie i. p. à la dose de 200 mg/kg.

c) Résultats

Les résultats indiqués pour le N. S. D. I055 ou brocrésine (figure II a) sont le cumul de deux expériences comptant chacune huit souris par lot.

Ceux correspondant au M. K. 785 proviennent d'une seule expérience comportant huit souris par lot.

Après l'administration des deux inhibiteurs de l'H. D., une hypothermie hautement significative s'établit rapidement. Les effets hypothermisants du M. K. 785 sont plus intenses et plus durables que ceux du N. S. D. I055.

d) Conclusions

Considérant l'hypothèse d'une action hypothermisante de l'HA., ces traitements font apparaître des effets contradictoires. Ces inhibiteurs de l'H. D. produisent pourtant une baisse importante du taux cérébral de l'HA.. Cette déplétion représente 40 % environ de l'amine cérébrale, comme l'ont montré SCHWARTZ et coll. (I972) et TAYLOR et SNYDER (I972).

On remarquera cependant que les deux agents utilisés ne sont pas des inhibiteurs spécifiques de l'H. D. (LEVINE et NOLL, I970). Leur interaction avec le coenzyme pyridoxal phosphate peut troubler d'autres systèmes enzymatiques.

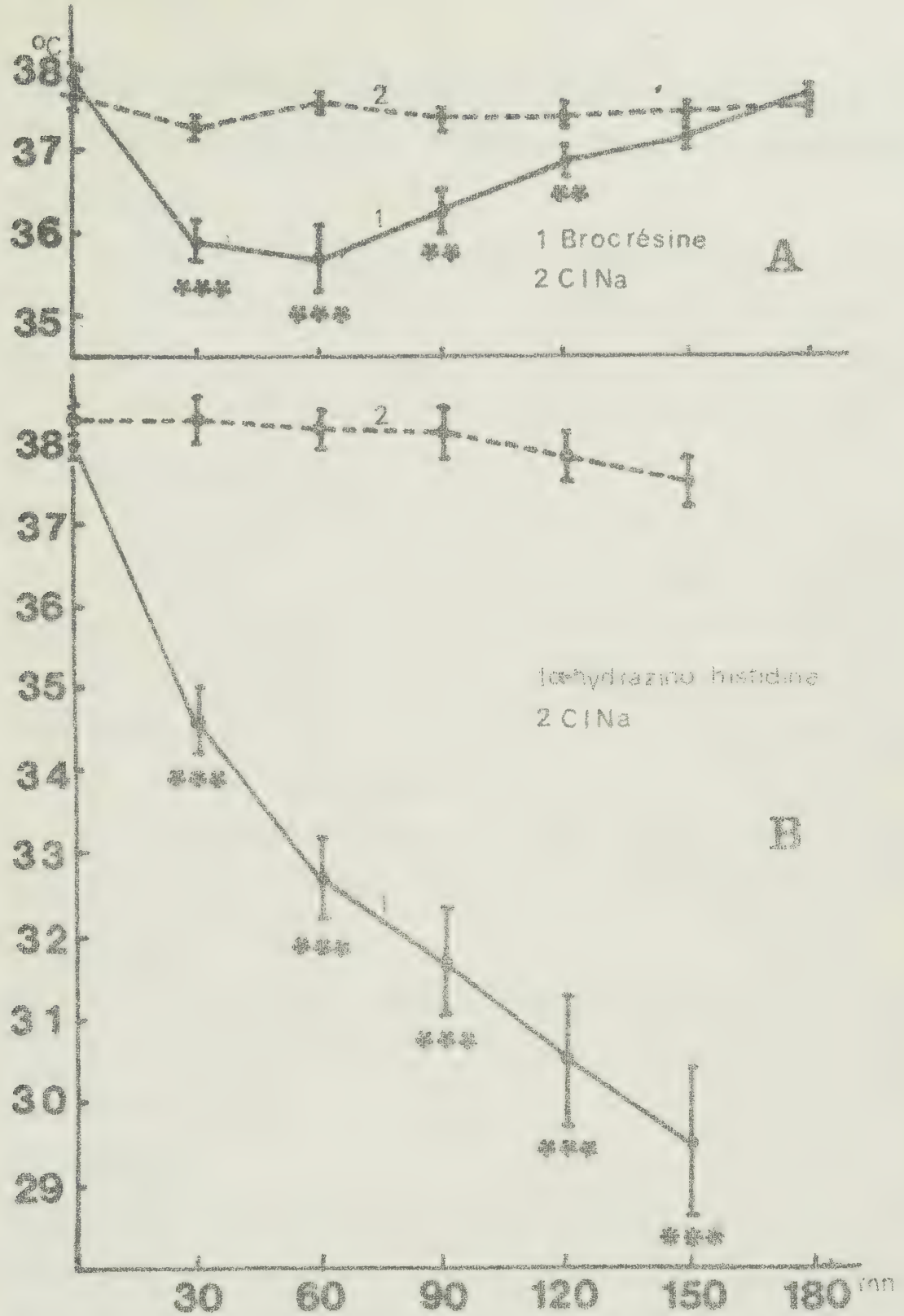


FIGURE II : Action de la brocrésine (NSD-1055) et de l'α-hydrazino-histidine (MK-785) sur la température de la Souris.

A. I : brocrésine 200mg/kg (i.p. : 0,2 ml/20 g), lot de 16 animaux.
2 : NaCl 9g °/$_{oo}$ (i.p. : 0,2 ml/20 g), lot de 16 animaux.

B. I : α-hydrazinohistidine 200 mg/kg (i.p. : 0,2 ml/20 g), lot de 8 animaux.
2 : NaCl 9g °/$_{oo}$ (i.p. : 0,2 ml/20 g), lot de 8 animaux.

(* *) Significativement différent de la valeur témoin (p 0,01)
(* * *) Significativement différent de la valeur témoin (p 0,001)

3.1.4- EFFET DE L'ADMINISTRATION SIMULTANEE DE L-HISTIDINE ET D'UN INHIBITEUR DE L'HISTIDINE DECARBOXYLASE SUR LA TEMPERATURE

a) Principe

Pour exclure une corrélation entre l'hypothermie, induite par les inhibiteurs de l'H.D., observée précédemment, et la déplétion en HA. cérébrale que réalisent ces agents, on envisage l'effet d'une administration simultanée de L-His. et de N. S. D. I055.

b) Protocole opératoire :

Quatre lots de huit souris sont constitués. Au début de l'expérience, on les traite par voie i. p. respectivement : par du soluté physiologique de chlorure de sodium (45 g/l, 0,20 ml/20 g), par une solution neutralisée de L-histidine (850 mg/kg), par du N. S. D. I055 (200 mg/kg), par enfin l'association de la L-histidine (850 mg/kg) au N. S. D. I055 (200 mg/kg).

La température des animaux est mesurée ensuite toutes les trente minutes, pendant les deux heures qui suivent ces traitements.

c) Résultats Fig. III

Au lieu d'antagoniser l'effet hypothermisant du N. S. D. I055, la charge systémique en L-His. l'accroît au contraire de façon hautement significative.

d) Conclusion

Si l'hypothermie induite par les inhibiteurs de l'H. D. était la conséquence de la baisse du taux cérébral de l'HA., l'administration de L-His. à dose élevée, de nature à réduire cette déplétion, aurait dû la limiter, voire la supprimer. Au contraire, on assiste à une potentialisation hautement significative de l'action hypothermisante du N. S. D. I055. Ceci nous paraît exclure une telle corrélation. Quant à l'explication de cette potentialisation apparemment

insolite, LOMAX (communication personnelle) suggère que l'inhibiteur de l'H. D., protégeant l'His. de sa décarboxylation périphérique, accroit ses possibilités de transfert au travers de la barrière hémato-encéphalique. L'importance qu'acquiert ce transfert pourrait interférer avec le système de transport d'autres acides aminés précurseurs de médiateur à fonction hyperthermisante.

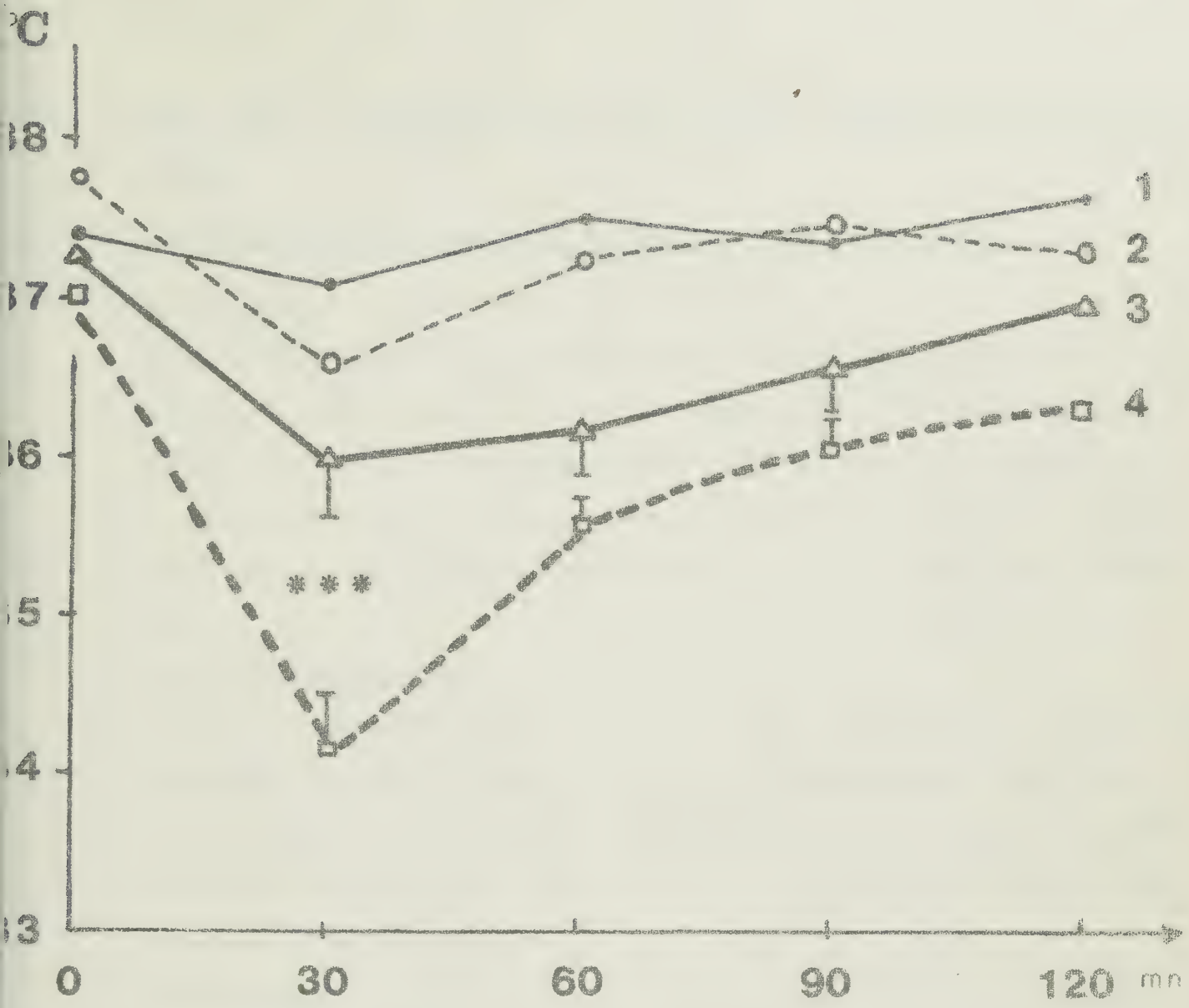


FIGURE III: Effet de l'administration simultanée de l.histidine et de N.S.D. 1055 sur la température.

1- soluté hypertonique de NaCl (45 g/l); i.p., 0,2 ml/20g.
2- l.histidine solution neutralisée, 850 mg/kg; i.p.
3- N.S.D. 1055 , 200 mg/kg ; i.p.
4- l.histidine, 850 mg/kg + N.S.D. 1055, 200 mg/kg ; i.p.

M ∓ SM de 16 essais (cumul de 2 expériences).

3.1.5 - EFFET SUR LA TEMPERATURE DE L'INHIBITION DU CATABOLISME DE L'HISTAMINE

3.1.5.1 - ACTION DE L'AMODIAQUINE SUR LA TEMPERATURE DE LA SOURIS

a) Principe

L'amodiaquine est un des plus puissants inhibiteurs de l'histamine méthyl transférase. La voie de la méthylation est la principale sinon l'unique voie du métabolisme de l'HA. au niveau cérébral. On se propose donc d'étudier l'effet sur la température du ralentissement de la vitesse d'utilisation de l'HA. induit par l'amodiaquine.

b) Protocole opératoire

L'amodiaquine a été administrée par voie i. p. aux doses de 25, 50 I00 mg/kg, à des lots de huit souris. La température des souris a été mesurée aux temps 0, 30, 60 et 90 minutes et comparée à celle d'animaux témoins ayant reçu par voie i. p. du soluté physiologique de chlorure de sodium.

c) Résultats Fig. IV

Aux doses de 50 et I00 mg/kg, i. p., l'amodiaquine induit une hypothermie très significative. Pour la plus forte de ces doses, l'hypothermie est à la fois plus importante et plus durable que pour la dose de 50 mg/kg.

d) Conclusion

Un inhibiteur puissant de l'H. M. T., l'amodiaquine, capable de ralentir la vitesse de disparition de l'HA. et peut être d'accroître sa concentration synaptique, exerce une action hypothermisante. Une corrélation entre ces deux effets n'est pas à priori évidente. Nous verrons cependant que d'autres arguments suggèrent une telle corrélation ; ainsi l'action hypothermisante commune à divers

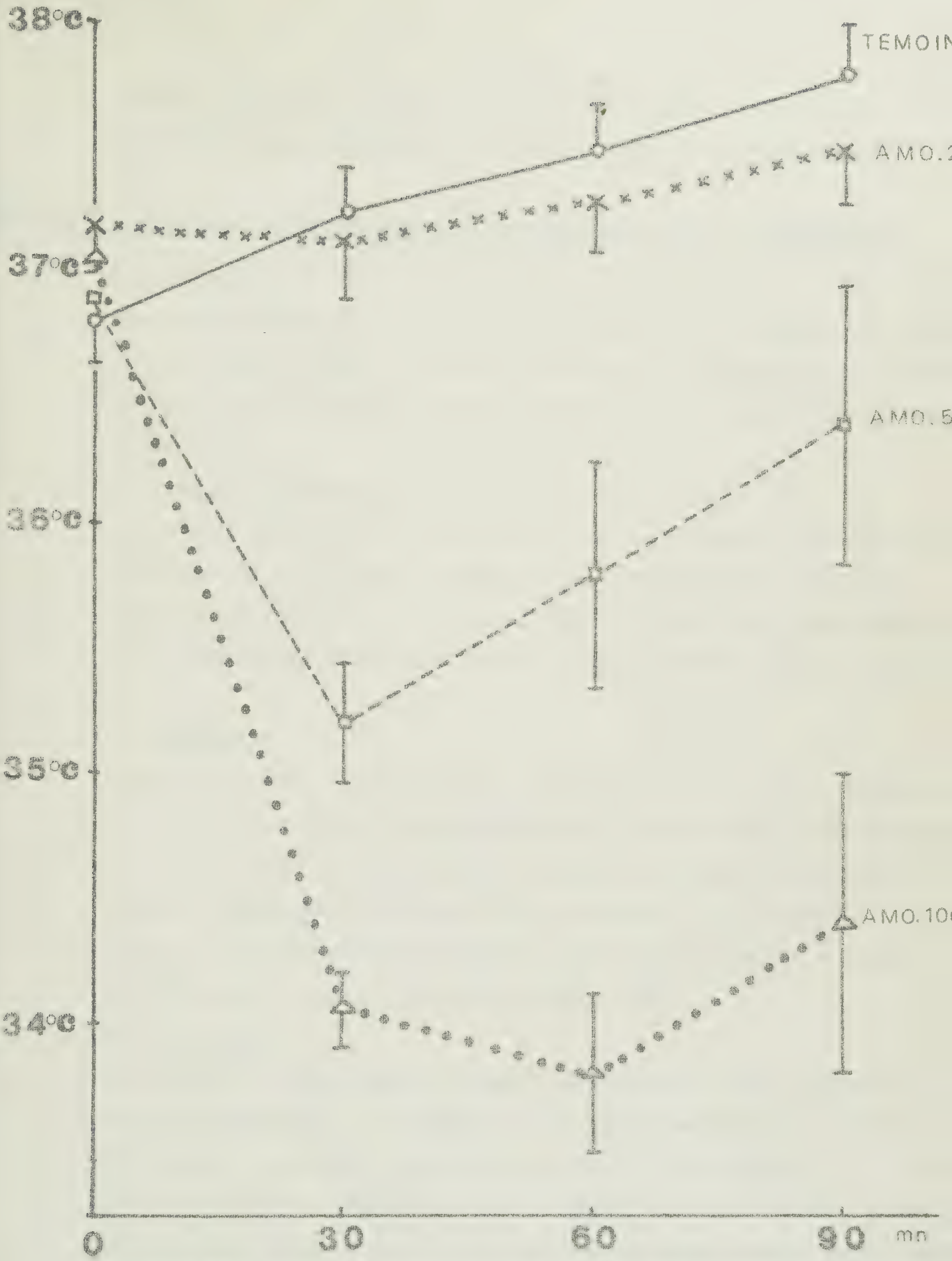


FIGURE IV : EFFET DE L'AMODIAQUINE SUR LA TEMPERATURE DE LA SOURIS

L'amodiaquine est administrée par voie i.p., aux doses (mg/kg) indiquées en regard des courbes des moyennes de température déterminées aux temps notés en abscisse. M± em. de 8 essais.

autres inhibiteurs de l'H. M. T., de même que la potentialisation des effets hypothermisants de l'HA. exogène par l'amodiaquine.

3.1.5.2 ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES A DOSE ELEVEE SUR LA TEMPERATURE

a) Principe

Les antihistaminiques à faible dose bloquent les récepteurs d'activité de l'HA.. A dose élevée, ils exercent une inhibition de l'H.M. On étudie donc l'action de doses élevées de ces agents sur la température.

b) Protocole opératoire

A des lots de cinq souris on administre divers antihistaminiques aux doses de 12,5, 25, 50 mg/kg, i. p.. On prend la température aux temps 0, 20, 40 et 60 minutes. On la compare aux mêmes temps à la température des souris témoins (soluté physiologique de NaCl, i. p.)

c) Résultats

Pour simplifier l'expression de ces nombreux résultats, on rapporte seulement, pour chaque antihistaminique, la plus petite dose essayée qui induit, entre 20 et 60 minutes après son injection, une diminution de température d'au moins 2°c par rapport aux témoins.

Tous les antihistaminiques essayés sont hypothermisants à doses inférieures ou égales à 50 mg/kg (tableau VI).

d) Conclusion

Tous les antihistaminiques essayés, appartenant à des classes chimiques différentes, et présentant des effets secondaires différents ont produit à une dose inférieure ou égale à 50 mg/kg, i. p., une hypothermie nette. PACKMAN et coll. (1953) ont déjà observé l'action hypothermisante commune à divers antihistaminiques. Parmi ceux

DIMECOTIAZINE	12,5mg/kg
PROMETHAZINE	"
CYPROHEPTADINE	25 mg/kg
DIPHENHYDRAMINE	"
THIAZINAMIUM	"
BROMPHENIRAMINE	50 mg/kg
CHLORPHENOXAMINE	"
DEXCHLORPHENIRAMINE	"
DOXYLAMINE	"
HISTAPYRRODINE	"
MEPYRAMINE	"
OXOMEMAZINE	"
TRIPELENNAMINE	"
BURIMAMIDE	"

TABLEAU VI : ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES SUR LA TEMPERATURE DE LA SOURIS.

Le tableau indique les doses approchées des antihistaminiques essayés qui produisent dans les 60 minutes qui suivent leur administration i.p. une baisse de la température supérieure [illegible] par rapport aux témoins (soluté physiologique i.p.) .

qu'ils ont essayés citons l'antazoline, le 3550 R. P., le 3015 R. P., la tonzylamine, la thenylpyramine. AMBRUS et coll. (1952) ont observé que les antihistaminiques aux faibles doses antagonisent l'action hypothermisante de l'HA. administrée à la périphérie, alors qu'aux doses élevées, ils la potentialisent au contraire. Une même action biphasique des antihistaminiques est observée sur l'action toxique de l'amine : protection aux faibles doses, potentialisation aux doses élévées. Ces observations n'ont pas reçu d'explication à l'époque où elles ont été faites. L'action inhibitrice de l'H. M. T. exercée par les antihistaminiques à doses élevées est maintenant bien établie. On peut suggèrer que la potentialisation des effets hypothermisants de l'HA., de même que l'action hypothermisante qu'exercent les antihistaminiques pourraient procéder de cette inhibition de la méthylation de l'HA.

3.2 _ ACTION AU NIVEAU DES RECEPTEURS D'ACTIVITE DE L'HISTAMINE

3.2.1.1_ EFFET D'INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES D'HISTAMINE SUR LA TEMPERATURE

a) Protocole opératoire

L'histamine est administrée par voie i. c. v. aux doses de I,5, IO µg par souris. La température, mesurée toutes les 30 minutes pendant 2 heures, est comparée à celle de souris recevant par la même voie du soluté physiologique de NaCl (5 µl).

b) Résultats

L'injection i. c. v. d'HA. à des doses comprises entre I et IO µg produit chez la Souris une hypothermie proportionnelle à la dose. Cette relation dose effet est beaucoup plus nette dans la durée que dans l'intensité de l'effet (Figure V).

c) Conclusions

L'HA. administrée par voie i. c. v. est hypothermisante. Cet effet est statistiquement significatif dès la dose de I µg. Ceci appelle deux commentaires :

- Cette quantité d'HA. administrée, bien que faible en valeur absolue, est très supérieure à la quantité totale d'HA. présente dans le cerveau de la Souris (environ 25 ng, soit 40 fois moindre). Cette disproportion, entre la dose active d'une amine biogène qu'il est nécessaire d'administrer par voie i. c. v. pour observer un effet, et la quantité absolue de cette amine dans le système nerveux, est de constatation fréquente. Elle peut s'expliquer par la difficulté de diffusion des amines, du liquide céphalo-rachidien

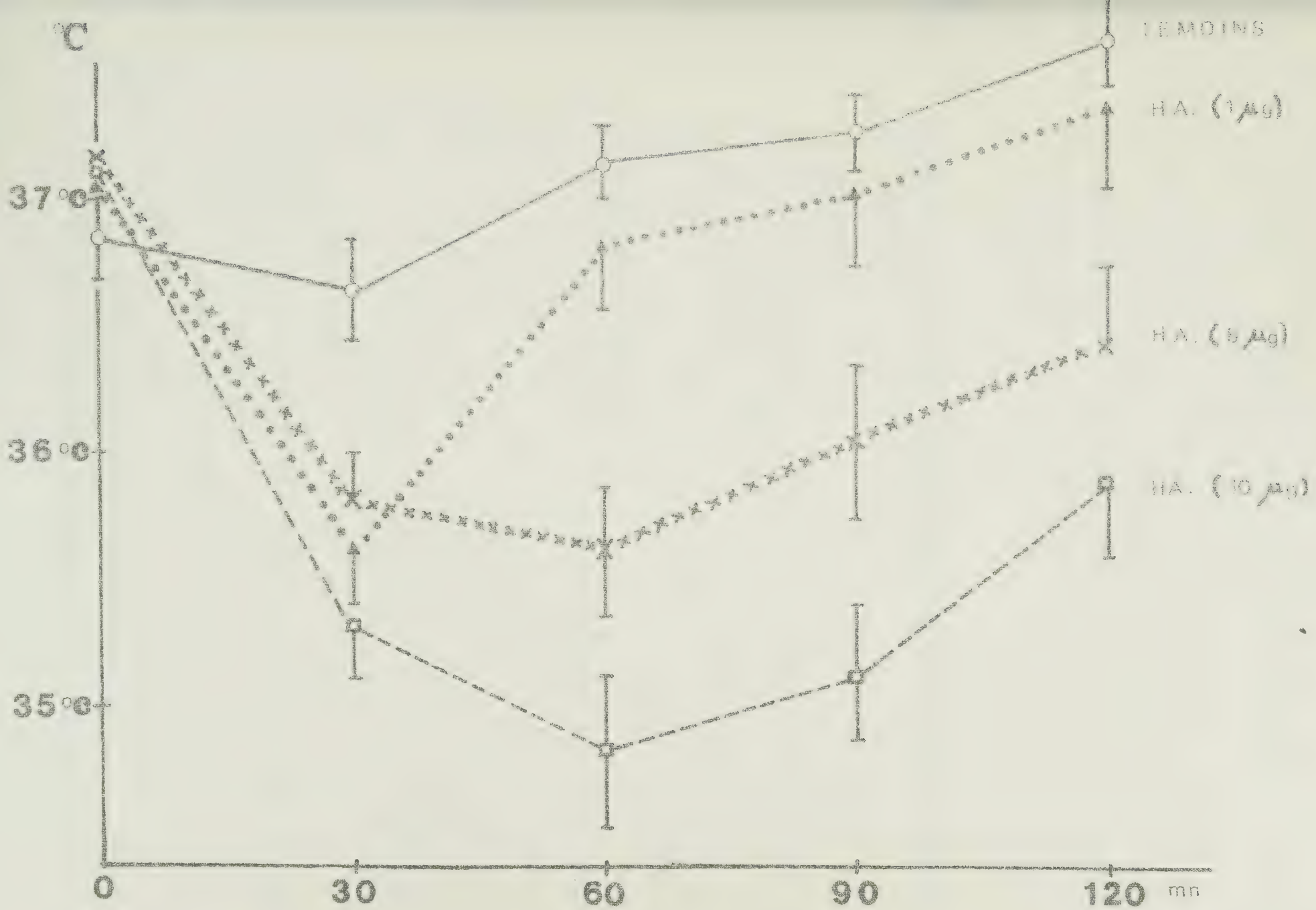


FIGURE V : ACTION DE L'HISTAMINE ADMINISTREE PAR VOIE I.C.V. SUR LA TEMPERATURE DE LA SOURIS. (M±sm. de 12 essais, cumul de 2 expériences)

vers les récepteurs d'activité synaptique, au voisinage du tissu glial riche en enzymes métabolisant ces amines ainsi qu'à l'efflux rapide dans la circulation générale.

- On peut s'interroger encore sur la possibilité d'un déterminisme périphérique direct de l'hypothermie, conséquence d'une fuite extra cérébrale de l'HA. Cette fuite a été reconnue chez le Lapin (WOLF et MONNIER, 1973). Nous avons exploré cette hypothèse dans l'expérience suivante.

3.2.1.2 COMPARAISON DE L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'HISTAMINE ADMINISTREE PAR VOIE I. C. V. ET PAR VOIE I. P.

a) Principe

On explore l'éventualité d'une origine périphérique à l'effet hypothermisant de l'HA. administrée par voie i. c. v.. Pour ce faire, on compare les doses d'HA. qui, administrées par voie i. c. v. et par voie i. p., induisent une hypothermie d'égale importance.

b) Protocole opératoire

Un essai préliminaire nous a permis d'observer que, dans nos conditions opératoires, une dose d'HA. de IO mg/kg, i. p., entraine une baisse significative de la température. On a comparé ensuite l'action sur la température de I µg d'HA. par souris injecté par voie i. c. v. à celle de 2.5, 5 et IO mg/kg de l'amine administrée par voie i. p. (soit en quantité absolue d'HA. par souris de 25 g : 62,5, I25 et 250 µg).

Chaque expérience comprend six lots, de quatre souris, subissant les traitements suivants :

I : soluté physiologique de NaCl, i. c. v.

2 : HA. I µg i. c. v.

3 : soluté physiologique de NaCl, i. p.

4 : HA. 2,5 mg/kg = 62,5 µg/souris de 25 g, i. p.

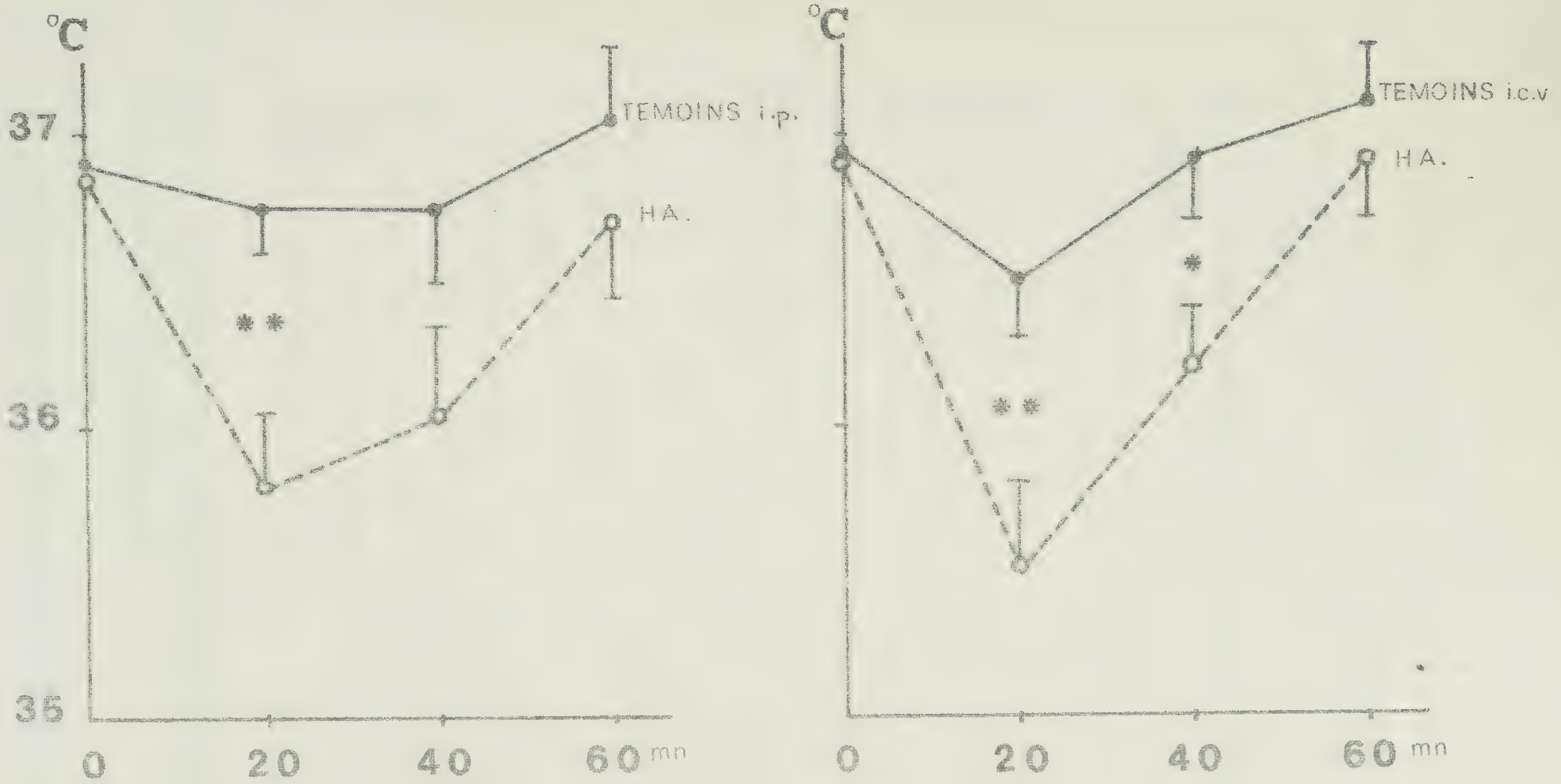


FIGURE VI : COMPARAISON DE L'ACTION HYPERTHERMISANTE DE L'HISTAMINE ADMINISTREE PAR VOIE I.P. (figure de gauche) OU PAR VOIE I.C.V. (figure de droite).

Par voie intra-péritonéale, l'histamine a été administrée à la dose de 5 mg/kg, soit 125 µg/souris.
Par voie intra-cérébroventriculaire, l'histamine a été administrée à la dose de 1µg/souris.

(M±sm. de 16 essais, cumul de 4 expériences)

5 : HA. 5,0 mg/kg, soit I25 µg/souris de 25 g, i. p.

6 : HA. I0,0 mg/kg, soit 250 µg/souris de 25 g, i. p.

La température des souris a été mesurée immédiatement avant l'injection, puis toutes les 20 minutes.

Quatre expériences semblables ont été pratiquées.

c) Résultats (figure VI A et B)

Les résultats sont présentés en deux graphiques (A et B) correspondant aux injections i. p. (A) et i. c. v. (B). Nous avons dans le graphique A représenté l'effet de la seule dose 5 mg/kg i. p., ceci parce que la dose de 2,5 mg/kg i. p. d'HA. ne produit pas de modification significative de la température relativement aux témoins, quant à la dose de I0 mg/kg, i. p., d'HA., elle induit une hypothermie qui ne diffère pas significativement de celle engendrée par 5 mg/kg, d'HA., i. p..

Au total il apparait que la plus petite dose d'HA. dont l'administration i. p. est suivie d'une hypothermie comparable à celle de I µg d'HA. i. c. v. est voisine de 5 mg/kg, i. p., soit I25 µg par souris de 25 g de poids corporel.

d) Conclusion

L'action hypothermisante de l'HA. administrée par voie i. c. v. ne peut s'expliquer par une fuite extracérébrale de l'amine. Il faut en effet des doses systémiques d'histamine très supérieures à celles requises au niveau central pour faire apparaître une hypothermie du même ordre de grandeur.

3.2.2 EFFET DE L'ADMINISTRATION INTRACEREBROVENTRICULAIRE D'ANALOGUES DE L'HISTAMINE SUR LA TEMPERATURE

a) Principe

Nous comparons dans cette expérience l'effet de l'HA. à celui de

ses dérivés N. mono et diméthylés sur l'azote de la chaine latérale ainsi qu'à celui du bétazole (dérivé pyrazolique à substituant éthylamine). Ces agents exercent, avec une intensité variable, une stimulation des récepteurs histaminiques de type H1 ou H2 de différentes préparations expérimentales (ileon de cobaye, utérus de ratte, secrétion acide gastrique, oreillette de cobaye, pression artérielle...).

b) Protocole opératoire

Dans un premier temps, on a étudié l'effet sur la température de chacun des quatre agonistes administré à la dose de 5 µg, i. c. v. Dans un deuxième temps une expérience semblable a été pratiquée avec une dose de IO µg, i. c. v., de chaque agoniste. Enfin dans un dernier temps, on a recherché si une dose élevée (50 µg) i. c. v. de bétazole, agoniste inactif dans les expériences précédentes, pouvait induire une hypothermie comparable à celle de 5 µg, i. c. v. d'HA.. Chaque expérience comportait un lot témoin, injecté par voie i. c. v., avec du soluté physiologique de NaCl. Les traitements étaient pratiqués aussitôt après la prise de la température. On reprenait celle ci ensuite toutes les 20 minutes.

c) Résultats (tableau VII)

Les dérivés N-monométhylé et N-diméthylé sur la chaine latérale de l'HA. exercent aux doses de 5 et IO µg, i. c. v., une action hypothermisante voisine de celle de l'HA. aux mêmes doses.

Le bétazole à ces doses est inactif ; la température des souris traitées par ce composé ne diffère pas significativement de celle des animaux témoins.

A la dose de 50 µg, i. c. v., le bétazole produit une baisse significative de la température des souris traitées relativement aux témoins. Cette hypothermie est du même ordre d'importance que celle obtenue dans la même expérience avec 5 µg d'HA. i. c. v.

TRAITEMENT	NOMBRE D'ESSAI	DOSE µg / souris, i.c.v.	HYPOTHERMIE MAXIMALE par rapport aux témoins M ± sm
BIMETAMINE N. METHYLHISTAMINE N. DIMETHYLHISTAMINE PENTAZOLE	7 7 7 7	5 µg " " "	-1°2 ± 0°30 -1°2 ± 0°25 -1°0 ± 0°28 0
HISTAMINE N. METHYLHISTAMINE N. DIMETHYLHISTAMINE PENTAZOLE	7 5 7 7	10 µg " " "	-2°0 ± 0°30 -1°9 ± 0°25 -1°9 ± 0°35 0
HISTAMINE PENTAZOLE	7 8	5 µg 50 µg	-1°5 ± 0°30 -1°2 ± 0°20

FIGURE VII : EFFETS DE L'ADMINISTRATION INTRACEREBROVENTRICULAIRE D'ANALOGUES DE L'HISTAMINE SUR LA THERMIE B DE LA SOURIS.

d) Conclusion

Comme l'HA. d'autres agonistes des récepteurs histaminiques périphériques, de type H1 ou H2, peuvent exercer une action hypothermisante.

La N_méthyl et la N_diméthyl histamine auraient sur les récepteurs H1 ou H2 une activité intrinsèque voisine de celle de l'HA. (JONES, I966). On observe, de fait, que l'hypothermie qu'ils induisent est très comparable à celle produite par l'HA. aux mêmes doses.

Par contre, le bétazole (dérivé pyrazolique à substituant éthylamine) exerce de façon atténuée ($\simeq$ I/IO) les effets de l'HA. sur l'iléon de cobaye ou la pression artérielle mais manifeste cependant une activité importante sur la secrétion gastrique (ROSIERE et GROSSMAN, I95I). Ceci le désigne comme un stimulant des récepteurs histaminiques à faible activité intrinsèque, mais exerçant un agonisme H2 préférentiel. Sa faible activité intrinsèque apparait dans nos expériences : il faut des doses de bétazole au moins IO fois supérieures à celle d'HA. pour faire apparaître une hypothermie équivalente. Nos résultats ne nous permettent pas cependant d'affirmer que l'effet observé procède d'une stimulation de récepteurs de type H2.

3.2.3_EFFET D'UN METABOLITE DE L'HISTAMINE, LA 3-METHYLHISTAMINE, SUR LA TEMPERATURE

a) Principe

La méthylation de l'HA. sur l'azote en 3 du noyau imidazole constitue la principale, sinon l'unique voie de la transformation cérébrale de l'amine. Cette expérience se propose d'étudier si le produit formé à partir de l'HA. sous l'action de l'H. M. T., la 3 méthylhistamine, exerce comme l'HA. une action hypothermisante.

b) Protocole opératoire

Trois lots de cinq souris sont constitués, et, dès après la détermination de la température de chaque animal, on opère l'injection i. c. v., soit de soluté physiologique de NaCl, soit d'HA. à la dose de 5 µg, soit enfin de 3-méthylhistamine (M. H. A.) 5 µg. La température est reprise aux temps 20, 40, 60 et 90 minutes. Deux expériences semblables sont effectuées.

c) Résultats (figure VII).

La 3-méthylhistamine (M. H. A.) administrée par voie i. c. v. à la dose de 5 µg, n'est pas hypothermisante, contrairement à l'HA. utilisée à la même dose.

d) Conclusion

La 3-méthylhistamine est le métabolite immédiat et principal de l'HA.. Elle n'exerce pas l'action hypothermisante de celle ci, au moins à la dose de 5 µg, i. c. v.. Ceci suggère que la méthylation de l'HA. est une réaction d'inactivation de l'amine quant à ses effets sur la température. Ce résultat permet de considérer que l'hypothermie observée après administration i. c. v. d'HA. est un effet produit directement par l'amine et non par un de ses métabolites, 3-méthylhistamine ou 3-méthylimidazolacétate.

GREEN (1970) avait émis l'hypothèse d'un rôle médiateur dévolu à la méthylhistamine. Cette hypothèse, sous l'angle de la thermorégulation, n'est pas vérifiée. Il ressort même que la méthylation doit être considérée comme un processus d'inactivation primordial de l'HA.. Cette conclusion doit être rapprochée de celle de PHILLIS et coll. (1968) qui constatent que l'application ionto-phorétique de méthylhistamine sur les neurones cérébraux n'entraine pas les effets inhibiteurs de l'HA. et produit même parfois des effets excitateurs. Ils suggèrent que l'inhibition exercée par l'HA. prendrait fin avec la transformation en méthylhistamine aux effets excitateurs.

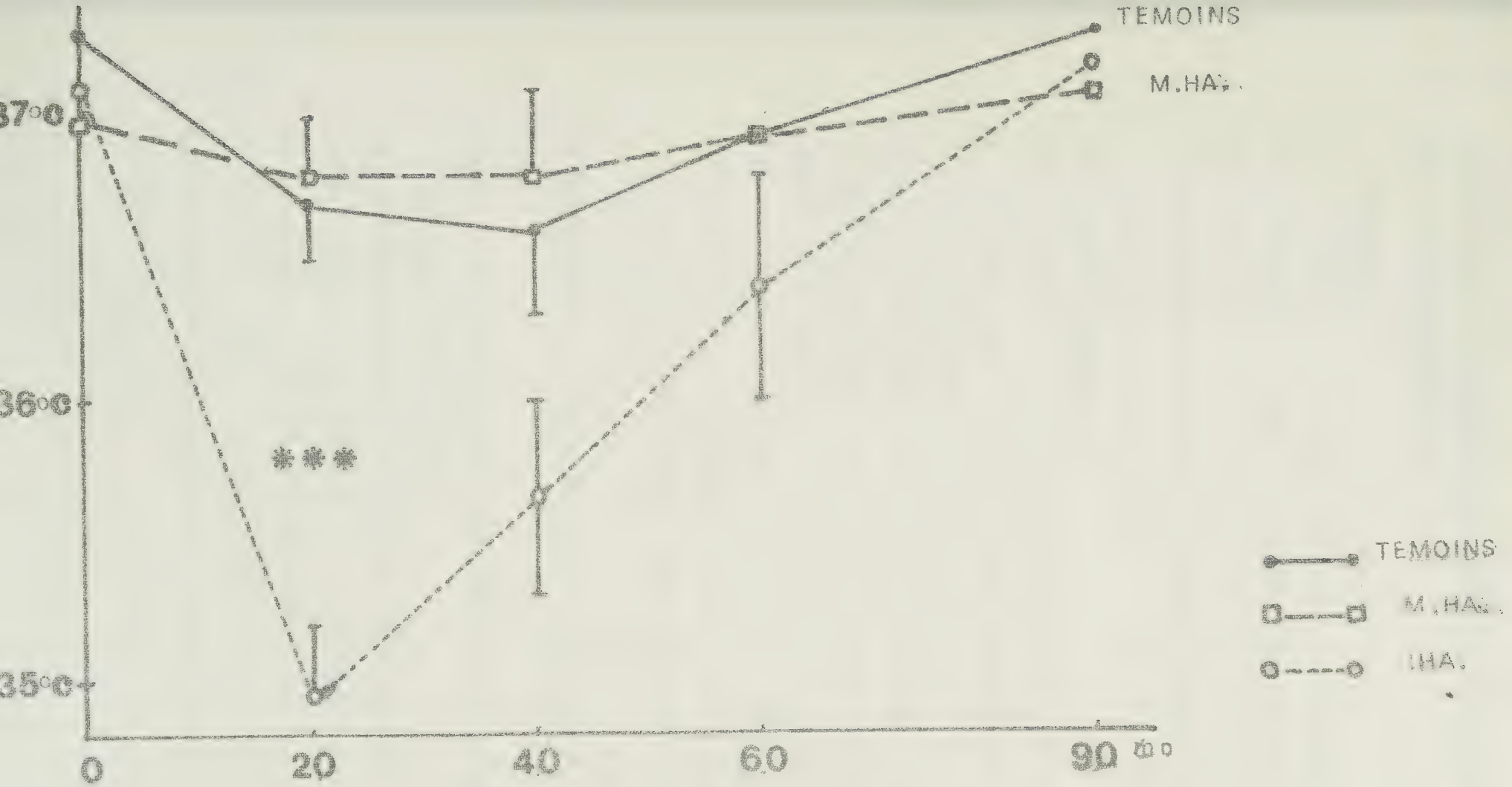


FIGURE VII : COMPARAISON DE L'EFFET DE L'HISTAMINE (HA.) A L'EFFET DE LA METHYL-HISTAMINE (M.HA.) SUR LA TEMPERATURE.

Les deux substances ont été administrées par voie i.c.v. à la dose de 5ug/souris. (Moyen. de 10 essais)

3.2.4 - EFFET D'UN INHIBITEUR DE LA METHYLATION SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR L'HISTAMINE EXOGENE

a) Principe

Si la méthylation de l'HA. aboutit à une suppression de ses effets hypothermisants, on peut attendre théoriquement d'une inhibition de l'H. M. T. une intensification, ou en tous cas, une prolongation de l'action hypothermisante de l'amine exogène. Cette expérience vise à vérifier cette hypothèse.

b) Protocole opératoire

Quatre lots de quatre souris sont constitués. On traite par voie i. p., après avoir déterminé leur température, les souris de deux lots par du soluté physiologique de Na Cl et les souris des deux autres lots par de l'amodiaquine, 30 mg/kg. Quinze minutes après, la température des souris est à nouveau mesurée et les souris des quatre lots subissent par voie i. c. v. le traitement suivant :

- Un des lots "soluté physiologique" reçoit du soluté physiologique
- l'autre lot "soluté physiologique" est traité par 2 µg d'HA.
- un des lots "amodiaquine" reçoit du soluté physiologique
- l'autre lot "amodiaquine" est traité par 2 µg d'HA.

La température est mesurée ensuite aux temps 30, 45, 75 et 115 minutes.

Quatre expériences identiques ont été pratiquées.

c) Résultats (figure VIII)

Le prétraitement des souris par l'amodiaquine i. p. accroit et prolonge l'hypothermie consécutive à l'administration i. c. v. d'HA. Cette potentialisation est hautement significative aux temps 45 et 75 minutes. A ces temps les effets hypothermisants propres de l'amodiaquine, ou de l'HA., seule, ont disparu tandis que persistent ceux de leur association.

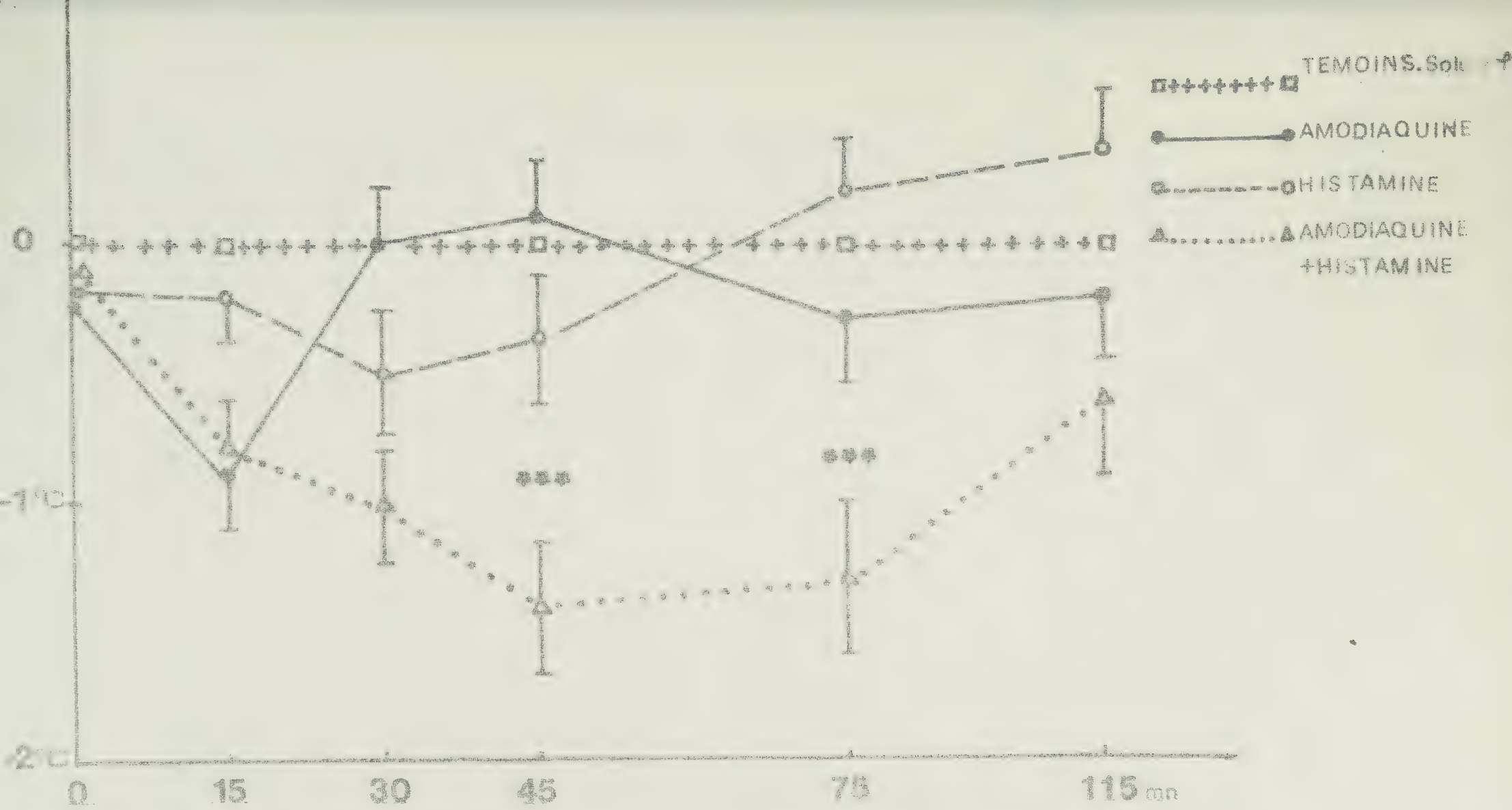


FIGURE VIII : EFFET D'UN INHIBITEUR DE LA METHYLATION SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR L'HISTAMINE ENCEPHALE. (Mean. de 16 essais)

On a comparé les variations de température produites par l'histamine administrée par voie i.c.v. 2µg/souris, chez les animaux traités ou non 15 minutes au préalable par de l'amodiaquine 30 µg/souris.

d) Conclusions

L'expérience précédente permettait d'énoncer la proposition selon laquelle à la méthylation de l'HA. était associée la suppression de son action hypothermisante. La présente observation en constitue la réciproque ; l'inhibition de la méthylation de l'HA. accroît et prolonge l'activité hypothermisante de l'amine exogène.

3.2.5 EFFET DES ANTIHISTAMINIQUES SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR L'HISTAMINE EXOGENE

a) Principe

Pour identifier le type de récepteur histaminique (H1 ou H2) impliqué dans l'effet hypothermisant de l'HA. exogène, nous avons essayé d'antagoniser cet effet par des antihistaminiques bloquant de façon spécifique l'un ou l'autre type de récepteurs. Nous avons utilisé pour bloquer les récepteurs H1, la mépyramine, et les récepteurs H2, la burimamide.

Ces antihistaminiques utilisés isolément à différentes doses par voie i. p. ou i. c. v. ne nous ont pas permis d'antagoniser de façon significative l'hypothermie induite par l'HA. i. c. v.

Dans l'éventualité d'une participation simultanée des deux types de récepteurs à l'effet hypothermisant, nous avons réalisé leur blocage par l'association des deux antihistaminiques précités.

C'est l'une de ces expériences que nous exposons ici.

b) Protocole opératoire

Au temps 0 : deux lots de souris reçoivent par voie i. p. du soluté physiologique de Na Cl et deux autres lots sont traités par l'association mépyramine, 15 mg/kg - burimamide, 30 mg/kg, i. p.

Après 15 minutes on détermine la température des animaux et ils

subissent par voie i. c. v. le traitement suivant :

- ceux d'un lot "soluté physiologique" reçoivent du soluté physiologique,
- ceux de l'autre lot "soluté physiologique" sont traités par IO µg d'HA.,
- ceux d'un lot "mépyramine-burimamide" reçoivent du soluté physiologique,
- enfin ceux de l'autre lot "mépyramine-burimamide" sont traités par IO µg d'HA.

La température est mesurée ensuite toutes les vingt minutes.

c) Résultats : Fig. IX

L'association des deux antihistaminiques, à des doses où individuellement ils n'exerçaient pas d'activité hypothermisante dans des expériences antérieures, induit dans cette expérience une hypothermie précoce (I5 mn) marquée (environ de 2°5 par rapport aux témoins) qui disparait progressivement dans la suite de l'expérience.

Le prétraitement par l'association des antihistaminiques ne supprime pas complètement l'hypothermie induite par l'HA.

Un antagonisme est néanmoins constaté. Le lot traité par les antihistaminiques i. p. puis l'HA. i. c. v. ne présente pas une hypothermie additionnant celle produite par chacun de ces traitements. Au contraire, la température des animaux de ce lot est plus proche de celle des souris traitées par les seuls antihistaminiques que de celle, plus basse encore, des souris traitées par la seule HA.

d) Conclusion

Comme d'autres expériences l'ont montré, l'association de la mépyramine et de la burimamide i. p., à des doses individuellement non hypothermisantes produit une hypothermie marquée. On peut voir dans

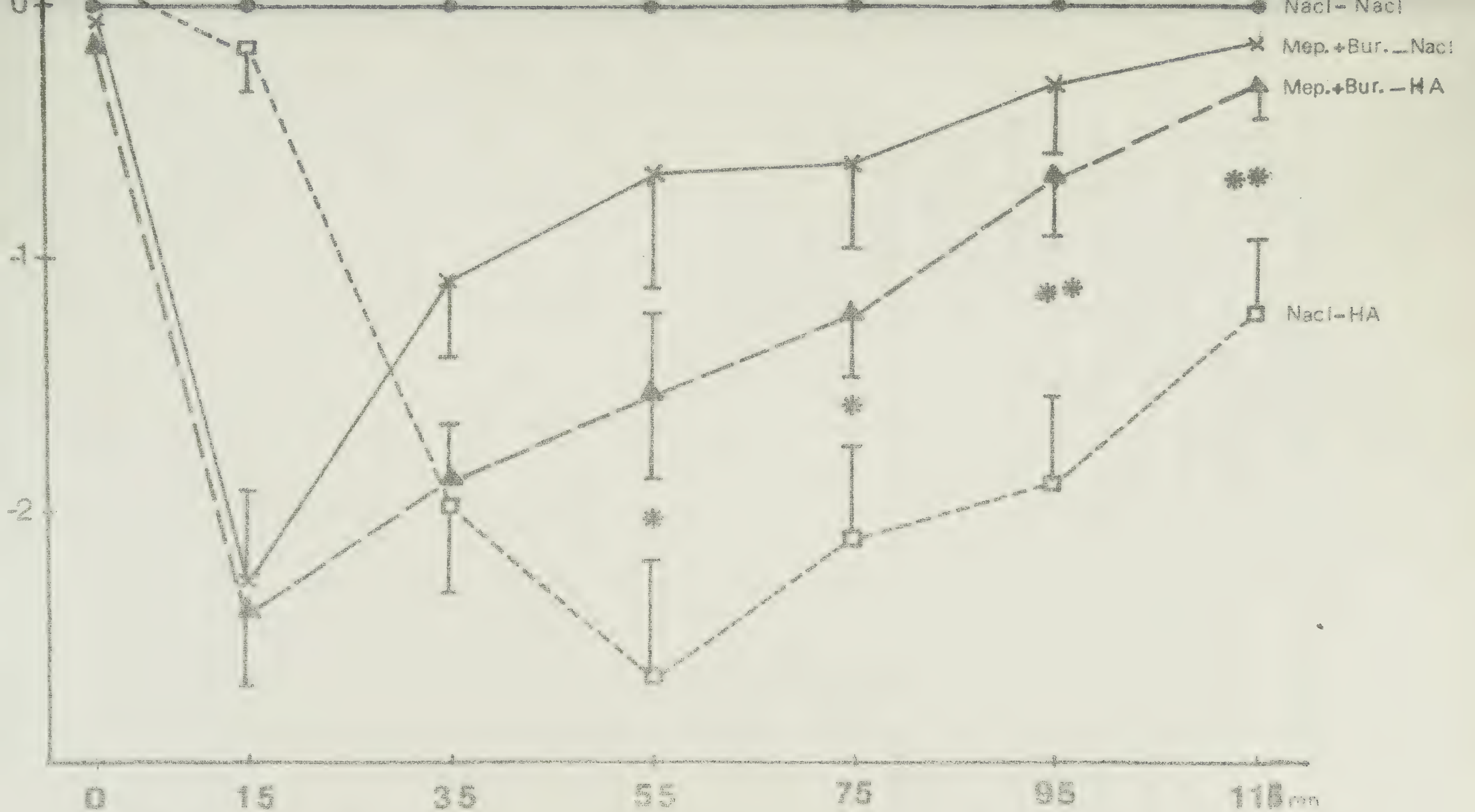


FIGURE IX : Effet d'un blocage des récepteurs histaminiques H_1 et H_2 sur l'hypothermie induite par l'histamine par voie i.c.v.

Les lots 1 et 3 reçoivent au temps 0 du soluté physiologique par voie i.p ; les lots 2 et 4 sont traités au même temps par Mépyramine 15 mg/kg + Burimamide 30 mg/kg i.p.

Au même temps 15 mn, les lots sont traités par voie i.c.v. 1 et 2 par du soluté physiol., 3 et 4 par HA 10 µg.

M ± SM de 10 essais pour les lots 3 et 4
de 5 essais pour les lots 1 et 2.

cet effet une potentialisation des effets inhibiteurs de l'H. M. T. (SCHWARTZ, communication personnelle).

Le prétraitement par ces mêmes antihistaminiques, utilisés isolément, ne nous a jamais permis de modifier de façon statistiquement significative l'hypothermie produite par l'HA.. Leur association par contre, malgré son action hypothermisante propre, réduit de façon significative mais incomplète, l'hypothermie induite par l'HA. Cet antagonisme est plus important sans doute qu'il ne parait. Il se manifeste en effet malgré l'action hypothermisante propre de l'association des deux antihistaminiques. Il surmonte encore l'intensification vraisemblable des effets de l'amine exogène consécutive à l'inhibition de l'H. M. T. exercée par les antihistaminiques.

3.3 - DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS

L'hypothèse d'un rôle médiateur de l'HA. dans les processus thermorégulateurs centraux a été étudiée par deux voies différentes : L'une a consisté à modifier le métabolisme endogène de l'amine, l'autre à agir directement au niveau des récepteurs d'activité de l'amine.

L'accroissement du taux endogène de l'HA. obtenu par une charge systémique en L-His. n'a pas permis d'observer d'hypothermie.

Le blocage de la synthèse de l'HA. par inhibition de l'H. D. n'a pas, à l'inverse, produit d'hyperthermie; au contraire une hypothermie importante est survenue. Ces deux résultats sont en désaccord avec l'hypothèse d'une action hypothermisante exercée par des neurones histaminergiques. L'interprétation de ces résultats pourtant doit être nuancée : Si le traitement par la L-His. accroît bien le taux endogène d'HA., il n'augmente pas nécessairement la libération et partant la concentration synaptique de l'amine.

Ce traitement par la L-His. à dose élevée peut modifier le métabolisme d'autres neuromédiateurs impliqués dans la thermorégulation, ces modifications venant masquer l'effet de l'HA. formée.

On peut encore imaginer que l'acide aminé s'oppose directement à l'action de l'amine ou produit indirectement des effets hypothermisants masquant les effets opposés de l'HA.. Quelques arguments nous paraissent justifier ces réserves :

- TAYLOR et SNYDER (1972) ont observé une baisse du taux cérébral de 5H.T. après traitement de la Souris par des doses élevées de L-His.

- BARBOSA et coll. (1971) ont montré sur des coupes de cerveau de rat que le tryptophane et la L-His. semblent emprunter un même système de transport. Ceci a été mis en évidence par des phénomènes de compétition dans leur pénétration tissulaire, et réciproquement par l'observation d'un phénomène de "contre transport" traduisant l'existence possible d'une même molécule porteuse.

Suggèrons enfin que la L-His., dont on doit utiliser des doses importantes relativement aux nanogrammes d'HA. formée, pourrait, de par l'analogie structurale étroite qu'elle présente avec l'amine, bloquer ses récepteurs d'activité.

Les inhibiteurs de l'H. D. que nous avons utilisé (brocrésine et hydrazinohistidine) sont des dérivés oxyaminiques ou hydraziniques. L'inhibition enzymatique qu'ils produisent procède vraisemblablement d'une interaction avec le coenzyme, le phosphate de pyridoxal. Ce coenzyme n'étant pas particulier à l'H. D., on peut imaginer que l'hypothermie qu'ils engendrent provient de l'inhibition de la synthèse d'un médiateur autre que l'HA., ayant des effets hyperthermisants.

En résumé, la charge en L-His. et l'inhibition de l'H. D. aboutissent à des effets sur la température qui ne vérifient pas l'hypothèse d'un rôle médiateur de l'HA. à fonction hypothermisante, dans la thermorégulation. Néanmoins, aucune de ces deux approches n'a une spécificité suffisante pour permettre d'exclure cette hypothèse.

L'utilisation d'inhibiteurs de la méthylation de l'HA. fournit par contre des résultats homogènes et en accord avec l'hypothèse formulée : l'amodiaquine, les antihistaminiques qui, en inhibant l'H. M. T. pourraient accroître la concentration synaptique de l'HA., exercent en commun une action hypothermisante. Les antihistaminiques ont des structures chimiques variées; les différents

composés exercent des effets secondaires très divers. Pourtant ces molécules présentent certaines propriétés communes. A faible dose ils agissent en bloquant les récepteurs histaminiques, ce qui est leur caractéristique de groupe. A dose élevée ils sont inhibiteurs de l'H. M. T. comme l'ont montré NETTER et BODENSCHATZ (1967), COHN et WYNN (1968), BISCHOFF et coll. (1972), TAYLOR et SNYDER (1972), POLLARD et coll. (1973), BARTH et coll. (1973). Ils exercent souvent une activité sédative (BOISSIER et coll. 1968). Ils sont pour la plupart hypothermisants (PACKMAN et coll.,(1953), ainsi que nos résultats).

Une corrélation paraît possible entre ces trois derniers effets.

Cette étude a envisagé les effets, sur la température, induits par certaines modifications du métabolisme de l'HA. endogène. Elle a mis en œuvre des notions résultant des développements récents de ces données métaboliques. Elle aboutit à des résultats discordants. Cette étude, dans l'avenir, devrait bénéficier largement de la localisation des corps cellulaires des neurones histaminergiques permettant une destruction sélective des afférences à l'hypothalamus.

La deuxième voie suivie dans cette étude a consisté en une intervention directe au niveau des récepteurs.

L'administration d'HA. ou de certains de ses analogues produit une hypothermie dont l'intensité mais surtout la durée sont proportionnelles à la dose injectée par voie i. c. v.. Cet effet est d'origine centrale puisqu'il faut administrer des doses très supérieures d'HA. par voie i. p. pour obtenir un effet équivalent.

Les agonistes des récepteurs histaminiques que nous avons utilisés exercent leur effet hypothermisant avec une activité relative comparables à celle déterminée par certains auteurs (conf. JONES, 1966)

sur divers modèles expérimentaux, réalisés sur des organes périphériques. Cette constatation rend très vraisemblable la mise en jeu de récepteurs histaminiques dans le déterminisme de cette hypothermie. On peut s'interroger cependant sur le caractère primitif ou conséquent de cet effet. Parmi les arguments qui tendraient à faire de cette hypothermie la conséquence d'un autre phénomène, on peut rappeler les effets vasculaires de l'HA.. Connus de longue date, un de leurs mécanismes a été mis en évidence par MAJNO et coll. (1969). Ces auteurs ont observé en microscopie électronique que l'HA. en contractant les cellules endothéliales des vaisseaux crée des solutions de continuité intercellulaires. Il en résulte un accroissement de la perméabilité vasculaire. Il peut s'ensuivre un trouble de la perfusion sanguine de l'hypothalamus. On sait le rôle important joué par la température du sang, dans cette structure, pour la mise en jeu des phénomènes thermorégulateurs. On peut encore imaginer que l'effet hypothermisant observé dépend de la mise en jeu centrale d'un effet vasodilatateur périphérique accroissant la thermolyse. Ceci est peu vraisemblable. Les études de TRENDELENBURG (1957), BHAWE (1958), WHITE (1961), SINHA et coll. (1969) concluent au contraire à un effet hypertenseur de l'HA. par stimulation des centres vasomoteurs cérébraux.

On peut suggérer encore que l'HA. stimule les centres respiratoires et que la polypnée qui en découle majore la thermolyse.

Ces différentes réserves sont, en partie au moins, réfutées par les travaux de BREZENOFF et LOMAX (1970). Ces auteurs produisent une hypothermie en opérant une microinjection d'HA. (0,5 µg) dans l'hypothalamus rostral de rats. Ils écartent l'intervention d'un effet vasodilatateur localisé qui aurait, selon eux, un effet hyperthermisant. Le sang carotidien qui perfuse l'hypothalamus antérieur est à une température inférieure à celle du tissu cérébral;

accroître sa perfusion baisserait la température locale et mettrait en jeu des mécanismes thermogéniques compensateurs. Notons au passage que ces auteurs auraient antagonisé l'hypothermie ainsi induite par administration systémique d'une faible dose d'un antihistaminique actif sur les récepteurs H1 (chlorcyclyzine, 5 mg/kg, i. p.). Par l'administration de ces agonistes directs des récepteurs histaminiques, il est apparu que l'hypothermie procéduit probablement d'un effet direct de l'HA. et non d'un de ses métabolites. Cette notion a été renforcée par le fait que la méthylhistamine, métabolite principal de l'amine, n'a pas manifesté d'action hypothermisante. La voie de la méthylation, qui, de façon principale, voire exclusive, préside au catabolisme de l'HA. assure la suppression de ses effets hypothermisants. L'inhibition de cette méthylation supprime aussi l'inactivation de l'amine exogène; ses effets hypothermisant sont dès lors accrus et prolongés.

Nous avons tenté enfin d'identifier le type de récepteur histaminique impliqué dans l'action hypothermisante de l'amine. A défaut de disposer d'agonistes spécifiques de chaque type de récepteurs histaminiques H1 ou H2, nous avons utilisé des antagonistes (antihistaminiques) spécifiques. Comme antagoniste des récepteurs H1 nous avons utilisé la mépyramine, considérée comme l'agent le plus spécifique à cet égard. Comme antagoniste des récepteurs H2 nous avons utilisé le seul connu à ce moment, la burimamide. Utilisés isolément à des doses diverses, ces agents n'ont pas antagonisé de façon significative l'hypothermie histaminique. Ce n'est que leur association, hypothermisante en elle même, qui nous a permis d'observer un antagonisme significatif mais incomplet. Ces résultats peu tranchés admettent plusieurs explications. Puisque les deux types d'antagonistes doivent être présents simultanément pour

qu'on observe un antagonisme des effets hypothermisants de l'HA., on est amené à envisager la participation à l'effet des deux types de récepteurs H1 et H2. Au blocage des récepteurs histaminiques, peut s'ajouter l'effet inhibiteur de l'H. M. T. qui tend au contraire à intensifier les effets de l'amine.

Enfin l'antagoniste des récepteurs H2, la burimamide, passerait mal la barrière hématoencéphalique. En dépit des doses élevées utilisées (30 mg/kg, i. p.) on peut penser que sa concentration cérébrale est insuffisante pour bloquer efficacement les récepteurs H2.

Cet aspect du problème nous semble devoir bénéficier très prochainement de la récente découverte d'agonistes spécifiques de chaque type de récepteur histaminique, ainsi que d'antagonistes H2 à bonne diffusion cérébrale. BLACK et coll. (1972, 1973) ont synthétisé la 2-méthylhistamine qui serait un agoniste H1 préférentiel et la 4-méthylhistamine un agoniste H2 sélectif. Après la burimamide, ils ont proposé la métiamide comme antagoniste des récepteurs H2. Ce dernier composé, dérivé méthylé en 4 du précédent, comporte en outre le remplacement d'un groupe méthylénique de sa chaine latérale par le groupe isostère thioéther. Il est au pH de l'organisme, liposoluble, ce qui devrait accroître son passage au travers de la barrière hématoencéphalique.

4 - DOPAMINE

et

THERMOREGULATION

RESULTATS

4.1_ MODIFICATION DU METABOLISME DE LA DOPAMINE ENDOGENE

.1.1 _ EFFET D'UN ACCROISSEMENT DE LA SYNTHESE DE LA DOPAMINE SUR LA TEMPERATURE

.1.1.1_ EFFET DE L'ADMINISTRATION DE L'ACIDE AMINE PRECURSEUR DE LA DA.

a) Principe

La L-DOPA. est un substrat de la DOPA._décarboxylase, enzyme peu spécifique, ubiquitaire et non limitante qui la transforme en DA. A la différence de la DA., l'acide aminé précurseur franchit la barrière hémato-encéphalique. Seule une petite fraction de la DOPA. administrée par voie systémique gagne le tissu cérébral. Une importante fraction est en effet décarboxylée à la périphérie. On peut accroître la disponibilité centrale en l'acide aminé par administration simultanée d'un inhibiteur périphérique de la DOPA. décarboxylase, tel le RO.4.4602 ou 1.DL.séryl.2.(2,3,4.trihydroxy benzyl) hydrazine .

On a envisagé dans cette expérience l'effet de l'administration de L-DOPA., en présence ou en l'absence d'un inhibiteur périphérique de la DOPA._décarboxylase, sur la température.

b) Protocole opératoire

Au début de l'expérience on administre, par voie i. p., à un groupe de trente souris, du soluté physiologique de Na Cl, et à un autre groupe, de trente souris également, du RO.4.4602, I0 mg/kg. Après soixante minutes chacun de ces groupes est divisé en six lots de cinq souris que l'on traite par des doses croissantes de L-DOPA., soit : 0, 25, 50, I00, 200 et 400 mg/kg, i. p.. La température est prise ensuite toutes les trente minutes.

c) Résultats (figure X)

Pour simplifier l'expression des résultats nous avons pour chaque groupe d'animaux (l'un prétraité par le RO.4.4602, l'autre par le soluté physiologique) représenté la température moyenne, en fonction de la dose de DOPA., soixante minutes après son administration.

La L-DOPA. est hypothermisante pour des doses comprises entre 25 et 400 mg/kg, i. p.. Le prétraitement par le RO.4.4602 accroit, de façon significative voire même hautement significative, l'effet hypothermisant de l'acide aminé.

d) Discussion

Les travaux de WURTMAN et coll. (I970) ont montré que la majeure partie de la L-DOPA., administrée à la Souris, est décarboxylée dans les tissus extra cérébraux. Dans l'heure qui suit l'administration de DOPA. radioactive, le cerveau ne contient qu'un millième environ des catéchols radioactifs présents dans la totalité de l'organisme.

BARTHOLINI et PLETSCHER (I968) ont observé que le traitement par de faibles doses de DOPA. produit un accroissement de la synthèse centrale de la DA. joint à une formation simultanée appréciable de NA.

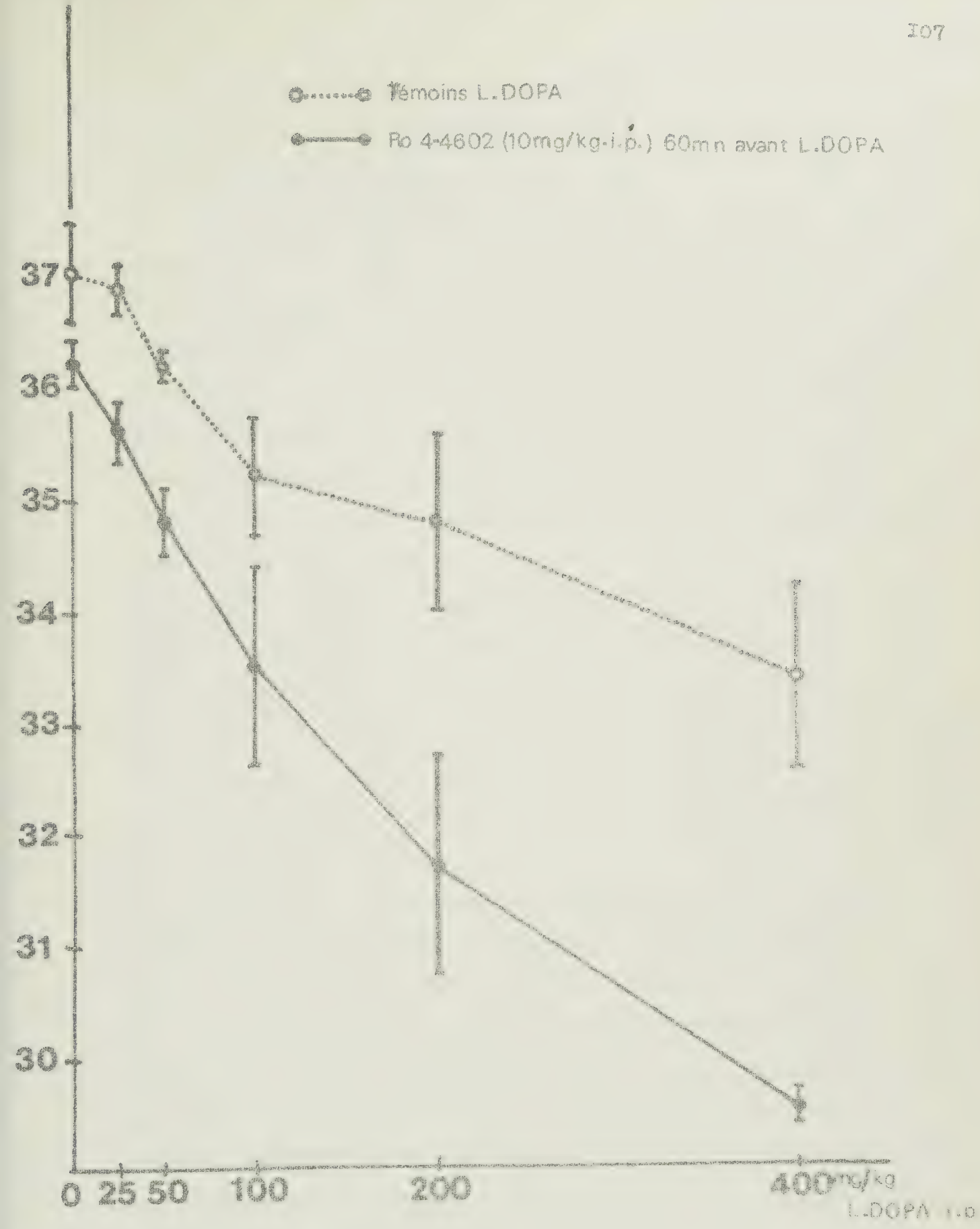


FIGURE I : Effet de doses croissantes de L.DOPA seule ou associée au Ro 4-4602 sur la température.

L'augmentation de la dose de DOPA. administrée à l'animal "profite" davantage à la synthèse de DA. qu'à celle de la NA.. Cette dissociation des activités synthétiques est expliquée, selon ces auteurs, par une saturation de la dopamine-béta-hydroxylase (l'enzyme qui catalyse la transformation de la DA. en NA.). Cette dissociation est vérifiée par la disproportion des taux des métabolites des deux amines. Il existe en effet un accroissement considérable des métabolites de la DA. (acide homovanillique, acide 3-4-dihydroxyphénylacétique) alors que le taux des métabolites de la NA. (acide vanillylmandélique, 3 méthoxy-4 hydroxy-phényl-glycol) est peu affecté.

S'il existe, lors de l'administration de doses croissantes de L-DOPA., un plafonnement relatif de la synthèse de NA., il apparait au contraire que l'effet hypothermisant s'intensifie nettement comme s'intensifie la synthèse de DA.. Si l'on ne peut encore conclure à une corrélation entre ces deux derniers effets, on peut du moins suggérer que l'hypothermie n'est pas en relation directe avec la synthèse de NA..

La disponibilité centrale de la L-DOPA., administrée par voie systémique, est diminuée non seulement par la décarboxylation intense qui survient dans les organes périphériques, mais encore par l'existence d'une barrière hémato-encéphalique enzymatique partielle. Celle-ci correspond à une activité DOPA.décarboxylasique importante dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, (BERTLER et coll., 1966). UDENFRIED et coll. (1966) ont, les premiers, observé que le traitement par la DOPA. accroît de façon plus importante le taux de DA. cérébrale s'il est pratiqué après l'administration d'un inhibiteur de la DOPA. décarboxylase.

Si le RO.4.4602 est, in vitro, également actif sur la décarboxylase cérébrale ou périphérique, in vivo, l'inhibition est très différenciée. Après l'administration par voie i. p. de RO.4.4602 (20 mg/kg) chez le Rat, PLETSCHER et BARTHOLINI (I97I) observent une inhibition d'environ quatre vingt pour cent de l'activité DOPA-décarboxylase cardiaque alors que l'activité cérébrale de l'enzyme n'est pas modifiée. Cette dissociation tiendrait à la mauvaise diffusion centrale de l'inhibiteur. L'inhibiteur, en réduisant la destruction périphérique de la DOPA., accroit ses possibilités de diffusion cérébrale comme le ferait l'augmentation des doses de DOPA. administrées. En outre, le RO.4.4602 supprime la barrière enzymatique hémato-encéphalique, s'opposant au transfert central de l'acide aminé : La méthode de FALCK et HILLARP révèle, après l'administration de DOPA., l'apparition dans la paroi des capillaires cérébraux d'une fluorescence intense qui traduit la transformation, importante à ce niveau, de la DOPA. en DA. Le RO.4.4602 en inhibant cette transformation diminue la flourescence (CONSTANTINIDIS et coll., I968, I969). Ces auteurs, considérant l'inégalité des fluorescences observées selon les structures, concluent à l'existence d'une disparité topographique dans l'activité fonctionnelle de la barrière hémato-encéphalique à la DOPA..

Le caudé et l'hypothalamus sont les régions cérébrales qui présentent les taux les plus élevés de CA. radioactives après l'administration de DOPA. marquée. Ces deux régions sont celles qui bénéficient le plus de la majoration du taux des CA. radioactives formées par l'association du RO.4.4602 au traitement par la DOPA. marquée (PLETSCHER et BARTHOLINI, I97I).

Ces différentes notions, confrontées à l'observation de la potentialisation de l'hypothermie induite par la DOPA. sous l'influence du RO.4.4602, permettent de considérer que cette hypothermie est déter-

minée au niveau central. On ne peut cependant préciser le mécanisme d'action. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées à cet égard : effet direct de la L-DOPA. ? effet de sa transformation en DA. ? effet de sa transformation en NA. ? enfin interférence avec un autre médiateur ?

EVERETT et BORCHERDING (I970) notent trente minutes après l'administration i. p. de L-DOPA., à des doses comprises entre IOO et 400 mg/kg : un accroissement considérable du taux de DA. cérébrale (variant selon les doses de 300 à I200 %), un taux inchangé de NA. et une baisse de 20 à 60 % du taux de 5 HT. cérébrale.

BARTHOLINI et coll. (I968) observent eux aussi une baisse de la 5 HT. sous l'influence de l'association à la DOPA. du RO.4.4602.

MAJ et PAWLOWSKI (I973) retrouvent chez le Rat l'hypothermie que nous avons observé, en associant à la DOPA. le RO.4.4602. Ils observent de plus une accélération de la vitesse d'utilisation de la 5 HT.. Ils antagonisent enfin l'hypothermie en administrant un inhibiteur de la tryptophane.hydroxylase (la parachlorophénylalanine). Ils concluent, malgré l'absence d'antagonisme après méthysergide (bloquant des récepteurs sérotoninergiques), au déterminisme sérotoninergique de l'hypothermie induite par la DOPA.

REICHENBERG et VETULANI (I973), après administration de DOPA. chez le Rat prétraité par un inhibiteur des monoamine-oxydases, observent une hypothermie suivie d'une hyperthermie. Ils suggèrent que l'hypothermie pourrait faire intervenir la 5 HT. tandis que l'hyperthermie consécutive serait un phénomène noradrénergique.

Le mécanisme dopaminergique de l'hypothermie produite par la DOPA. est encore contesté par PAPESCHI et RANDRUP (I973). Ces auteurs,

de façon très indirecte, estiment que l'hypothermie induite chez le Rat, par un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase (l'alpha-méthyl-para-tyrosine) est le fait d'une inhibition périphérique da la synthèse des CA. et d'une inhibition centrale de la DA.. On peut regretter que cette démonstration soit faite en recourant à l'utilisation simultanée de très nombreux agents (L-DOPA., RO.4.4602, alpha-méthyl-para-tyrosine, FLA 63).

Indiquons enfin que HORITA et HILL (1973) induisent chez le Lapin une hyperthermie par administration de L-DOPA.. Nous aurons l'occasion de revenir sur les effets hyperthermisants de la DA. chez le Lapin.

En conclusion, l'action hypothermisante de la L-DOPA., chez la Souris, procède d'un déterminisme central. La nécessité de recourir à des doses élevées de l'acide aminé et l'intensification de l'hypothermie avec l'accroissement des doses, comparées au plafonnement de la synthèse de la NA. indiquée dans la littérature, ne sont pas en faveur d'un mécanisme noradrénergique. Les hypothèses, d'un effet direct de la DOPA., d'un effet aspécifique en particulier sérotoninergique, d'un effet dopaminergique enfin, devront être explorées.

4.1.1.2 EFFET DE L'ADMINISTRATION D'UN INHIBITEUR DE LA DOPAMINE BETA HYDROXYLASE SUR L'HYPOTHERMIE PRODUITE PAR LA DOPA.

a) Principe

Si l'action hypothermisante de la DOPA. procède d'un effet noradrénergique, elle devrait être antagonisée par un inhibiteur de la dopamine_béta_hydroxylase (D. B. H.). Cette enzyme, présente dans les neurones noradrénergiques, catalyse la transformation de la DA. en NA.. Son inhibition entraine un accroissement du taux endogène de DA. avec baisse concommitante de la NA.. Si au contraire l'hypothermie provoquée par le traitement par la DOPA. met en jeu la DA. ainsi formée, l'inhibition de la D. B. H. ne la modifiera pas et peut-être même la potentialisera.

b) Protocole expérimental

Après mesure de leur température, on injecte par voie i. p. à vingt souris, du soluté physiologique de Na Cl, et à vingt autres, de l'acide fusarique à la dose de 50 mg/kg. Trente minutes plus tard on reprend la température des animaux. On injecte à dix souris "soluté physiologique" à nouveau du soluté physiologique et à dix autres souris "soluté physiologique" de la L-DOPA. I00 mg/kg, i. p. Dix souris "acide fusarique" reçoivent du soluté physiologique, tandis que les dix autres souris "acide fusarique" sont traitées par de la L-DOPA., I00 mg/kg, i. p..

La température est reprise, 60, 90, I20 et I80 minutes après le début de l'expérience.

c) Résultats (figure XI)

Loin d'antagoniser l'hypothermie induite par la L-DOPA., l'acide fusarique, hypothermisant par lui même à la dose utilisée (50 mg/kg), intensifie et prolonge l'effet de l'acide aminé.

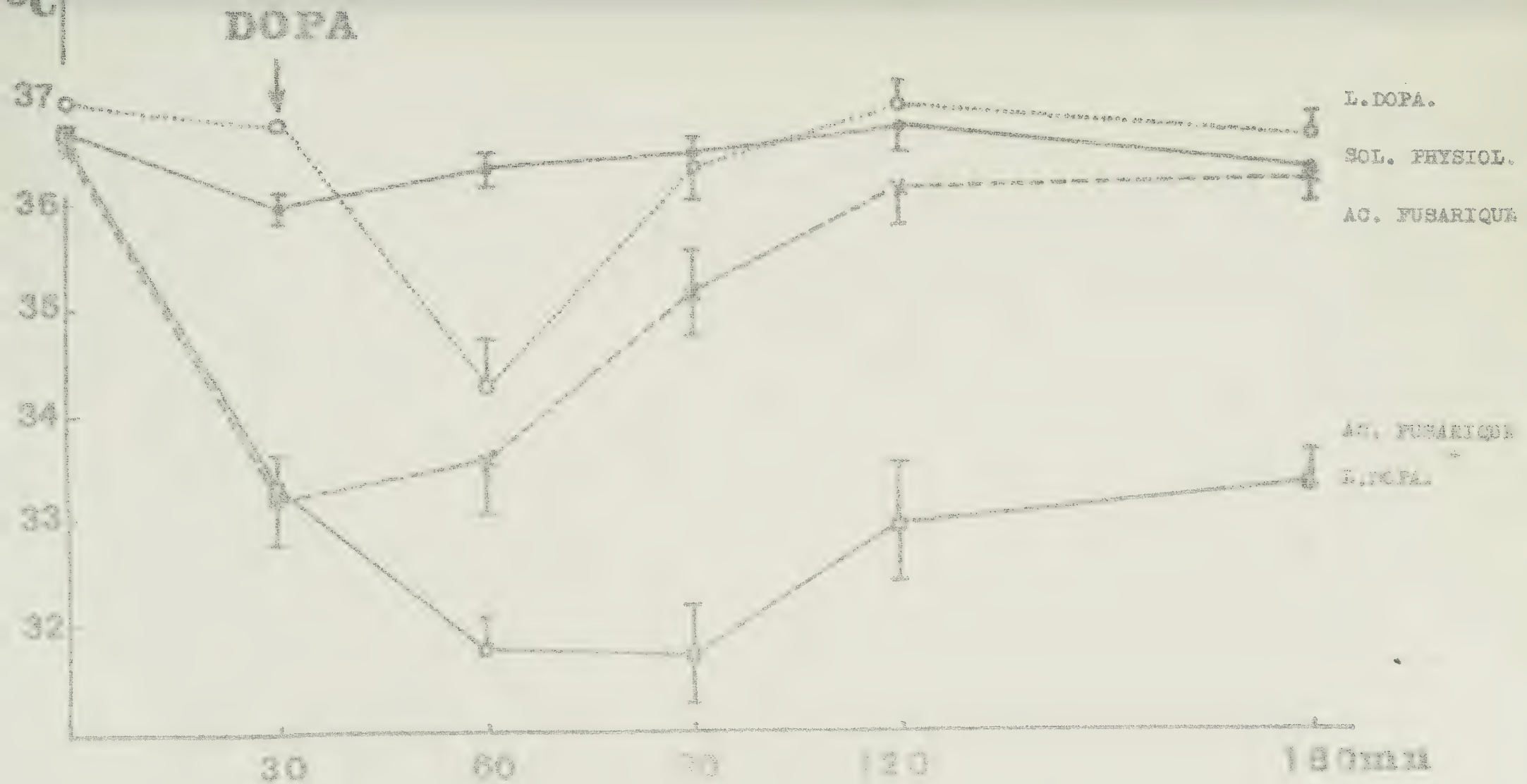


FIGURE XI : EFFET D'UN INHIBITEUR DE LA DOPAMINE β HYDROXYLASE SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR LA L-DOPA.

L'acide fusarique a été administré à la dose de 50 mg/kg,i.p.

30 minutes avant la L-DOPA. 100 mg/kg,i.p.

M±sm.de 10 essais.

Cette potentialisation est hautement significative aux temps 90, I20 et I80 minutes. Alors qu'à ces temps les actions hypothermisantes individuelles de la L-DOPA. ou de l'acide fusarique ont disparu, celles de leur association persistent, réalisant un écart de plus de trois degrés par rapport aux témoins.

d) Discussion

La dopamine_béta_hydroxylase hydroxyle la chaine latérale de la DA. en position béta pour former de la NA.. Cette enzyme est présente à la périphérie dans la membrane des granules chromaffines de la médullosurrénale, dans les nerfs sympathiques et leurs ganglions. Au niveau central, l'enzyme est présente dans la membrane des granules de stockage des neurones noradrénergiques. Elle serait libérée lors de l'exocytose qui préside à la libération de la NA. (WEINSHILBOUM et coll., I97I). NAGATSU et coll. (I970) ont montré que l'acide fusarique ou acide_5_butyl_picolinique est un inhibiteur puissant de l'enzyme. Sous son influence, il se produit une déplétion tant centrale que périphérique de la NA. tandis que le taux de DA. s'accroit.

Les résultats que nous avons obtenu après l'administration de l'acide fusarique doivent être discutés sur deux points principaux : l'effet hypothermisant propre de l'acide fusarique et la potentialisation des effets hypothermisants de la L-DOPA.

A la dose de 50 mg/kg, i. p., l'acide fusarique induit une hypothermie intense mais brève. A la dose de I00 mg/kg nous avons observé, lors d'une autre expérience, que l'hypothermie était encore plus intense et surtout plus durable. En quelques heures les animaux deviennent poïkilothermes. Cet effet parait résulter du trouble majeur apporté à la synthèse de la NA. au niveau périphérique.

HIDAKA (1973) a montré que les inhibiteurs de la dopamine_béta_hydroxylase, qui ne sont actifs qu'à la périphérie, sont hypotenseurs comme ceux qui sont actifs en outre au niveau central. On peut voir dans l'hypothermie induite par l'acide fusarique l'expression de la sympathoplégie qu'il entraine : suppression du tonus alpha-sympathomimétique vasoconstricteur, avec vasodilatation périphérique à effet thermolytique et suppression des effets thermogéniques exercés par l'adrénaline et la NA.. On ne peut exclure cependant une participation centrale à l'hypothermie observée, résultant soit de la déplétion en NA. soit de l'accroissement du taux de DA..

Après le traitement par l'acide fusarique, l'administration de L-DOPA. majore encore la synthèse de DA., mais influence peu celle de NA.. Si l'hypothermie induite par la L-DOPA. était un phénomène noradrénergique central, l'inhibition de la synthèse cérébrale de la NA. devrait l'antagoniser. Elle la potentialise au contraire. Cette potentialisation parait donc associée à l'accroissement du taux de DA.. Elle écarte en tous cas l'hypothèse d'une origine noradrénergique centrale dans l'hypothermie induite par la L-DOPA.. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de BARNETT et TABER (1968). Ces auteurs ont observé l'action hypothermisante d'un autre inhibiteur de la dopamine_béta_hydroxylase, le diéthyldithiocarbamate, qu'ils expliquent par un accroissement du taux de la DA. endogène.

4.1.2 _ EFFET DES AGENTS LIBERATEURS DE LA DOPAMINE SUR LA TEMPERATURE

4.1.2.1_ EFFETS DE L'AMPHETAMINE

a) Principe

L'amphétamine, en agissant sur les neurones catécholaminergiques, provoque la libération des médiateurs (NA. ou DA.) nouvellement synthétisés et s'oppose à leur recapture. Ces effets s'exercent tant au niveau central que périphérique. Nous avons étudié l'action de cet agent sur la température après son administration systémique ou intracérébroventriculaire.

b) Effets de l'administration systémique de dexamphétamine sur la température

Protocole opératoire

On pratique sur des lots de dix souris, l'administration par voie i. p. de doses croissantes de dexamphétamine ; 1.25, 2.50, 5.00 et 7.50 mg/kg, tandis qu'un lot témoin également de dix souris reçoit par la même voie du soluté physiologique de Na Cl. La température est mesurée au début de l'expérience, puis toutes les trente minutes.

Résultats (Fig.XII)

Nous avons représenté la courbe de la température moyenne des lots, déterminée trente minutes après le traitement, en fonction de la dose d'amphétamine administrée.

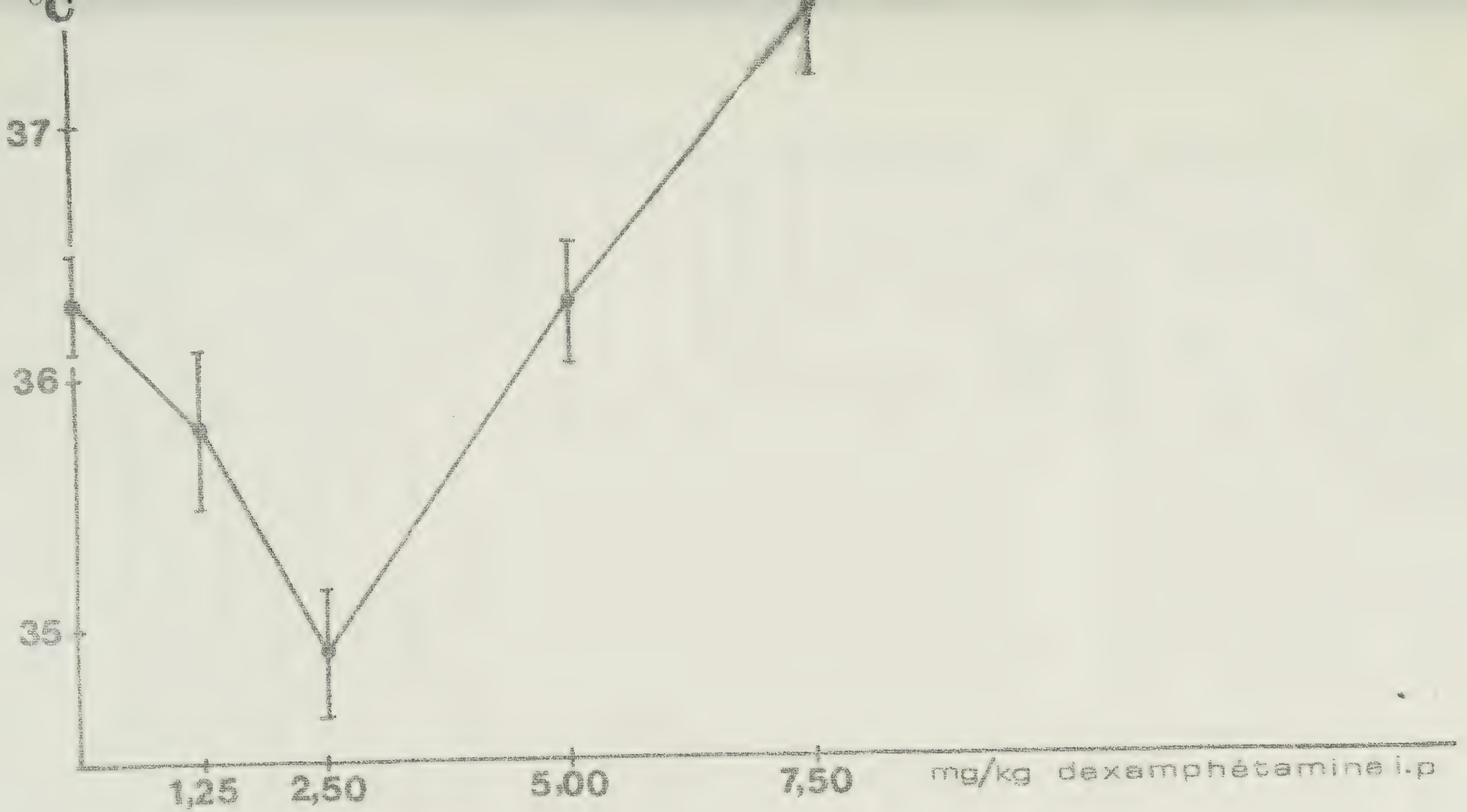


FIGURE XII : EFFET DE DOSES CROISSANTES DE DEXAMPHETAMINE ADMINISTREE PAR VOIE INTRA-PERITONEALE SUR LA TEMPERATURE.
La température des souris a été mesurée 30 minutes après le traitement.
M±sm. de 10 essais.

La dexamphétamine produit, sur la température une action biphasique en fonction de la dose injectée. Elle se traduit par une hypothermie aux faibles doses (1,25 mais surtout 2,50 mg/kg) et par une hyperthermie à la plus forte dose essayée (7,5 mg/kg). On remarque que la dose de 5 mg/kg correspond sensiblement à la dose "pivot" de cet effet diphasique.

c) Effet de l'administration intracérébroventriculaire d'amphétamine sur la température

Protocole opératoire

Après détermination de leur température initiale, on injecte, par voie i. c. v., à des lots de cinq souris, de la dexamphétamine à la dose de 1, 5, et 25 µg par souris. On reprend leur température, ainsi que celle des souris d'un lot témoin ayant reçu du soluté physiologique de Na Cl, aux temps 30, 60 et 90 minutes.

Résultats (figure XIII)

La dexamphétamine, administrée par voie i. c. v. à des doses comprises entre 1 et 25 µg par souris, induit une hypothermie dont l'intensité s'accroit avec la dose. Cette hypothermie disparait au cours des quatre vingt dix minutes qui suivent le traitement.

d) Discussion

L'hypothermie produite par de faibles doses d'amphétamine, administrées par voie i. p., parait en rapport avec un mécanisme central. Cette notion est déduite de l'effet similaire observé après l'administration i. c. v. d'amphétamine à doses correspondantes : un calcul, effectué en postulant une diffusion homogène de l'amphétamine dans tout l'organisme, fait correspondre à 0,500 g de tissu nerveux 25 g de poids corporel et à 5 µg i. c. v. d'amphétamine, 2,5 mg/kg de cet agent par voie systémique. Ces doses d'amphétamine, adminis-

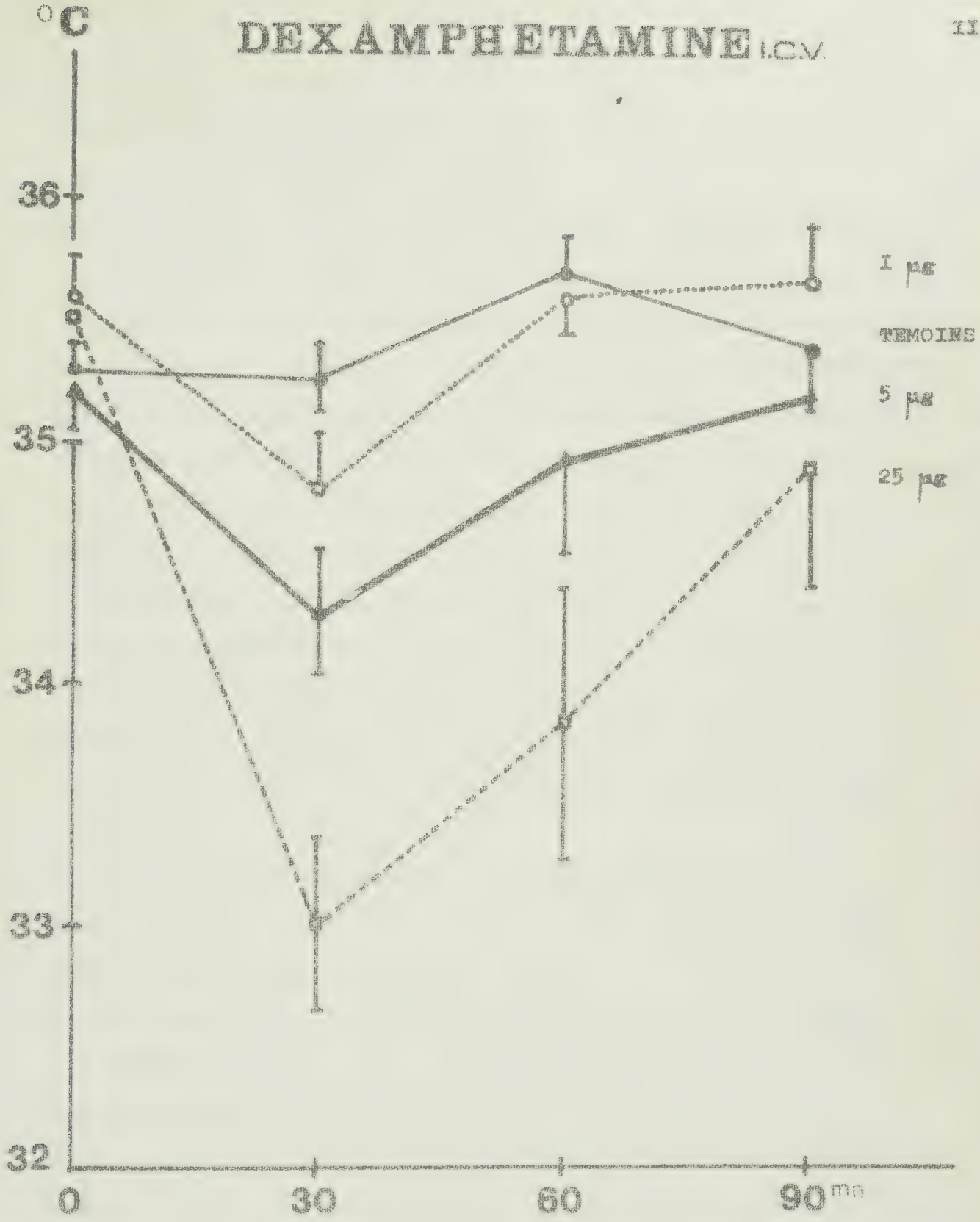


FIGURE XIII : EFFET DE L'ADMINISTRATION INTRACEREBROVENTRICULAIRE DE DEXAMPHETAMINE SUR LA TEMPERATURE.

M±sm. de 10 essais, cumul de 2 expériences.

trées respectivement par voie i. c. v. et i. p., produisent une hypothermie d'intensité comparable.

Lors de l'administration de doses élevées d'amphétamine par voie i. p., une hyperthermie apparait. Il s'agit là d'ailleurs, de l'effet le plus anciennement et le plus classiquement connu de l'amphétamine sur la température. (conf. GREENBLATT et OSTERBERG (I96I), ASKEN (I962), JORI et GARATTINI (I965), MORPURGO et THEOBALD (I965), GESSA et coll. (I969). Cet effet hyperthermisant procéderait, entre autres mécanismes, d'une libération de NA, aux terminaisons des fibres ortho-sympathiques. Il y aurait alors une diminution de la thermolyse, en particulier par vasoconstriction, et un accroissement de la thermogénèse, par action lipolytique du médiateur, comme l'ont montré MANTEGAZZA et coll. (I968) ainsi que GESSA et coll. (I969). Il est vraisemblable aussi que l'action excitomotrice, observée aux doses élevées d'amphétamine, participe à cette hyperthermie.

Nos résultats corroborent ceux obtenus chez la Souris par Mc CULLOUGH et coll. (I970) et chez le Rat par JELLINEK (I97I), KRUK (I972), YEHUDA et WURTMAN (I972).

Le Lapin qui répond à l'administration de DOPA. par une hyperthermie (HORITA et HILL, I973) répond encore à l'administration de dexamphétamine par une hyperthermie (HILL et HORITA, I97I).

En conclusion : l'hyperthermie induite par des doses élevées de dexamphétamine parait relever de mécanismes périphériques, tandis que l'action hypothermisante semble connaître un déterminisme central. Nous tenterons, dans la suite de nos expérimentations, de préciser le mécanisme d'action de cette hypothermie d'origine centrale. S'il est vérifié qu'elle dépend de la libération centrale des

CA. on étudiera le rôle joué à cet égard par la DA. ou la NA. L'utilisation d'un agent libérateur de la DA. endogène, plus spécifique que l'amphétamine, peut apporter déjà un élément de réponse. C'est le but de l'expérience suivante.

4.1.2.2_ EFFET DE L'ADMINISTRATION D'AMANTADINE SUR LA TEMPERATURE

a) Principe

L'amantadine, depuis les travaux de FARNEBO et coll. (I97I), est connue comme un agent capable de produire la libération de la DA. à partir d'un pool neuronal extragranulaire. Nous avons étudié son action sur la température.

b) Protocole opératoire

Après mesure de leur température, on injecte à des lots de huit souris par voie i. p. une suspension d'amantadine aux doses de 25, 50, I00 et 200 mg/kg, ou le solvant (lot témoin). La température est reprise 30, 60, 90, I20 et I80 minutes après ce traitement.

c) Résultats (figure XIV)

L'administration i. p. d'amantadine induit une hypothermie qui devient significative à partir de la dose de 50 mg/kg et qui est d'autant plus intense et plus durable que la dose est plus élevée. A la dose de 200 mg/kg, l'écart maximum de la température des animaux traités relativement aux témoins atteint 5°c. L'hypothermie induite par cette dose élevée d'amantadine n'a pas complètement disparu trois heures après l'injection.

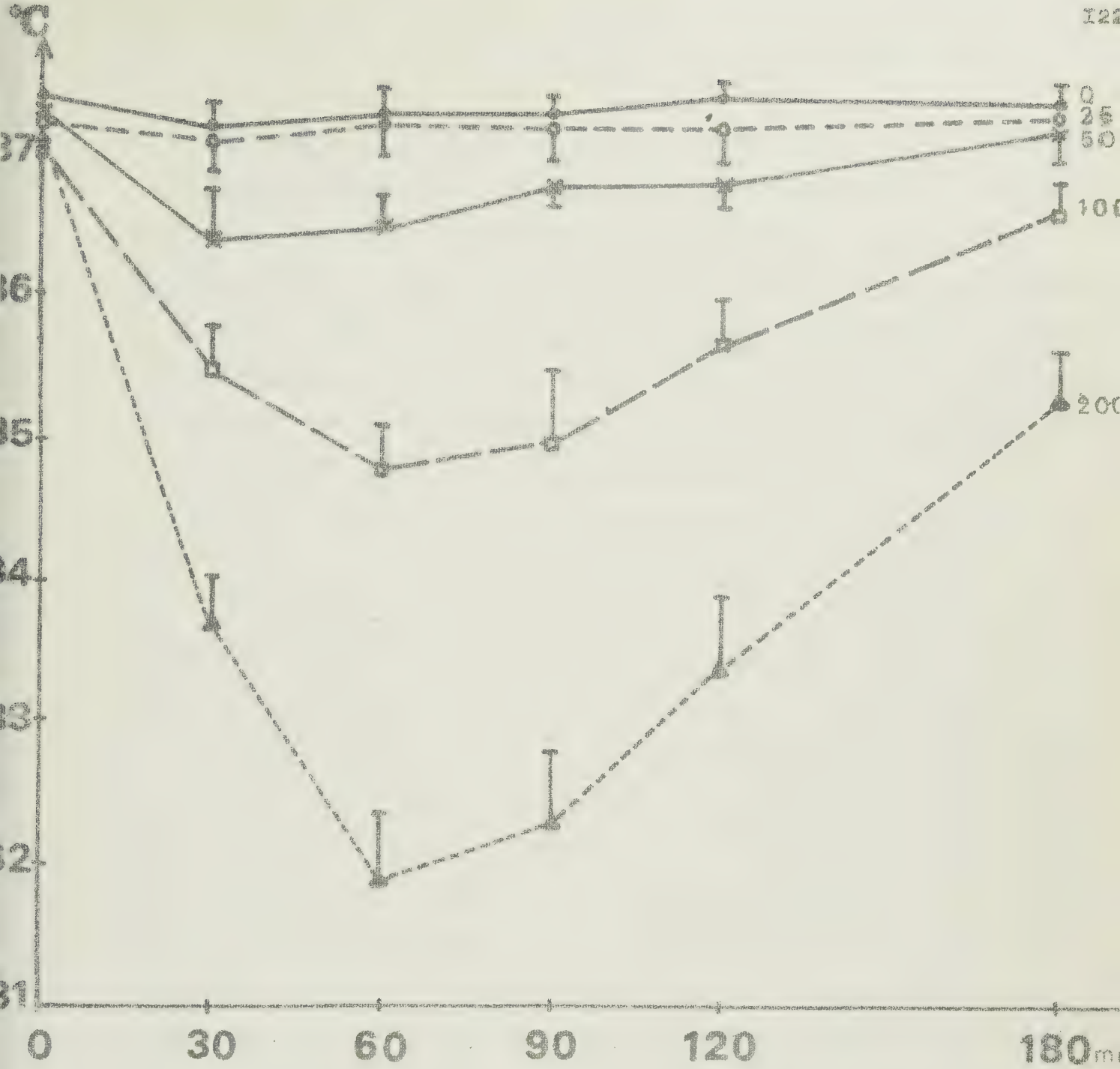


FIGURE XIV : EFFET DE L'AMANTADINE SUR LA TEMPERATURE .

L'amantadine a été administrée par voie i.p., au temps 0, à la dose indiquée en mg/kg, en regard de chaque courbe des températures moyennes de chaque lot de souris, aux temps notés en abscisse.

M±sm. de 8 essais par dose.

d) Discussion

L'amantadine, proposée en thérapeutique comme antiviral, a bientôt revélé une activité antiparkinsonienne (SCHWAB et coll., I969). SCATTON et coll. (I970), FARNEBO et coll. (I97I) ont mis en évidence l'action libératrice de DA. exercée par cet agent sur des neurones dopaminergiques centraux. Cette action procéderait d'un mécanisme voisin de celui de l'amphétamine, mais elle s'exercerait de façon assez spécifique sur les neurones dopaminergiques.

L'hypothermie observée après traitement par l'amantadine parait donc s'exercer par l'intermédiaire d'une libération de DA.

Nos résultats et leur interprétation sont corroborés par ceux de DAVIES et REDFERN (I973). Ces auteurs antagonisent chez la Souris, l'action hypothermisante de l'amantadine par un prétraitement par l'alpha-méthyl-para-tyrosine, ou par le halopéridol. L'antagonisme exercé par l'alpha-méthyl-para-tyrosine, inhibiteur de la tyrosine hydroxylase et donc de la synthèse des CA., traduit la nature catécholaminergique de l'effet. L'antagonisme, très partiel il est vrai, qu'obtiennent ces auteurs avec le halopéridol (neuroleptique bloquant les récepteurs dopaminergiques) établi le déterminisme dopaminergique de l'hypothermie. Indiquons cependant que nous n'avons pas observé d'antagonisme significatif de l'hypothermie induite par l'amantadine (I00 mg/Kg, i. p.) trente minutes après le traitement par le pimozide (20 mg/kg, i. p.). Nous reviendrons sur l'explication à donner à ce résultat.

Notons enfin qu'un autre agent libérateur des CA. ; la 6-7 dihydroxytétrahydroisoquinoline, qui est un produit de condensation des CA. avec un aldéhyde, produit une hypothermie importante quand il est administré par voie i. c. v. chez le Rat, comme l'ont montré BREZENOFF et COHEN (I973).

4.1.2.3 EFFET DE LA DESTRUCTION SELECTIVE DES NEURONES CATECHOLAMINERGIQUES SUR L'HYPOTHERMIE PRODUITE PAR LA L-DOPA. ET PAR LA DEXAMPHETAMINE

a) Principe

Si les effets hypothermisants de la L-DOPA. et de la dexamphétamine mettent en jeu les neurones catécholaminergiques centraux, leur destruction sélective au moyen d'un traitement par la 6 OH-DA. doit les supprimer. On a exploré cette hypothèse dans les expériences suivantes.

b) Protocole opératoire

Deux groupes de souris sont traités par voie i. c. v., l'un par de la 6 OH-DA., 50 µg par souris, l'autre par le solvant (soluté physiologique, acide ascorbique). Huit jours après, l'épreuve consiste à administrer, par voie i. p., à la moitié de chaque groupe, soit l'agent étudié (DOPA ou amphétamine), soit le solvant correspondant.

c) Effet du prétraitement par la 6 OH-DA. sur les effets hypothermisants de la L-DOPA.

Résultats (figure XV) :

Chez les souris prétraitées par la 6 OH DA. on observe un antagonisme hautement significatif des effets hypothermisants de la L-DOPA., 150 mg/kg, i. p., relativement aux animaux n'ayant pas subi ce prétraitement. La L-DOPA., à cette dose, perd même toute action hypothermisante chez les souris prétraitées par la 6 OH-DA., comme le montre la comparaison statistique des moyennes des températures par rapport à celles des animaux non traités par la DOPA.

d) Effet du prétraitement par la 6 OH DA. sur les effets hypothermisants de la dexamphétamine

Résultats (figure XVI) :

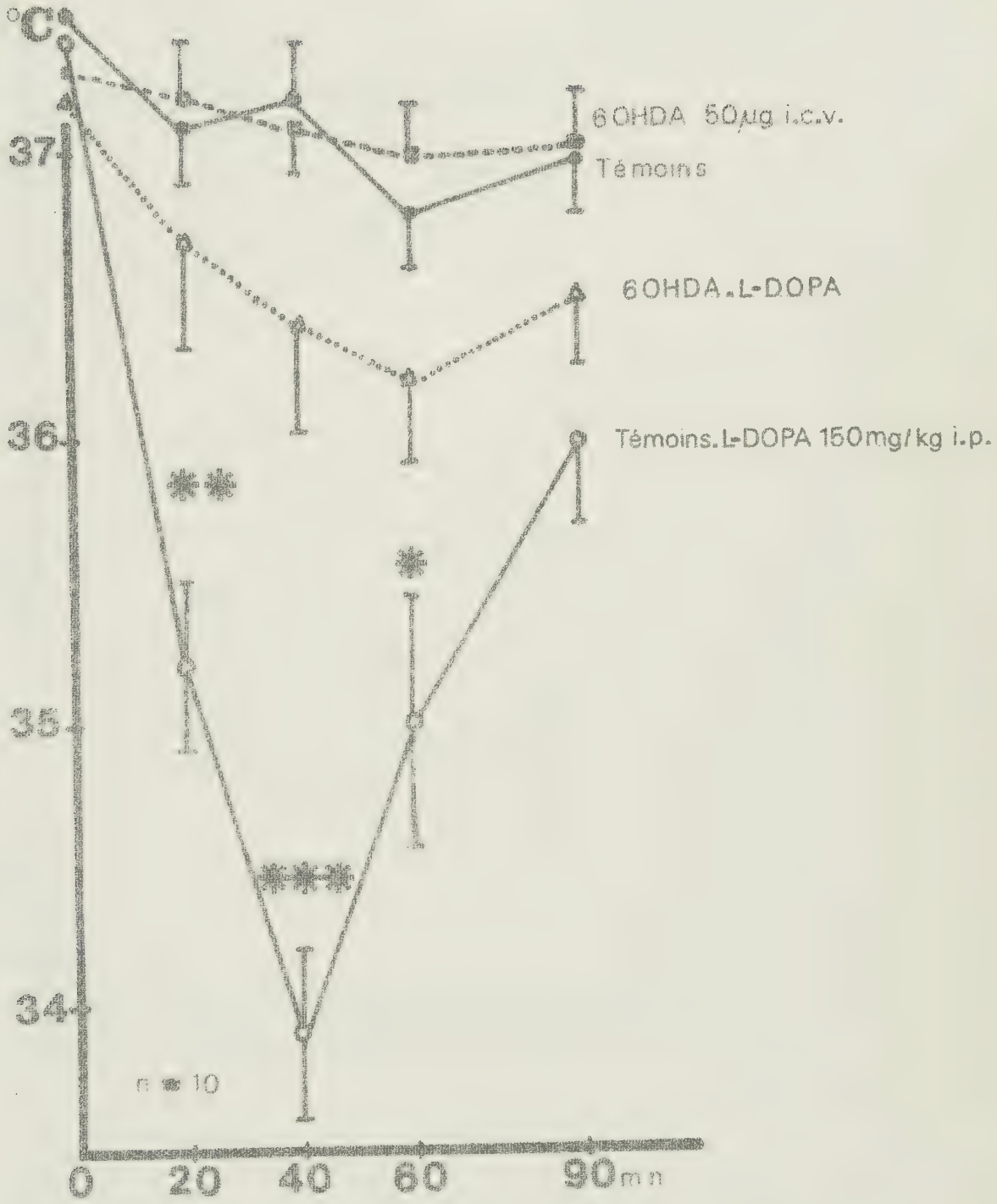


FIGURE IV : Effet du prétraitement par la 6-OHDA sur l'action hypothermisante de la l.DOPA ; le prétraitement a été opéré 8 jours avant l'épreuve.La comparaison a porté sur les lots traités par la l.DOPA i.p. I50 mg/kg , prétraités ou non par la 6-OH-DA .
M ± SM de IO essais .

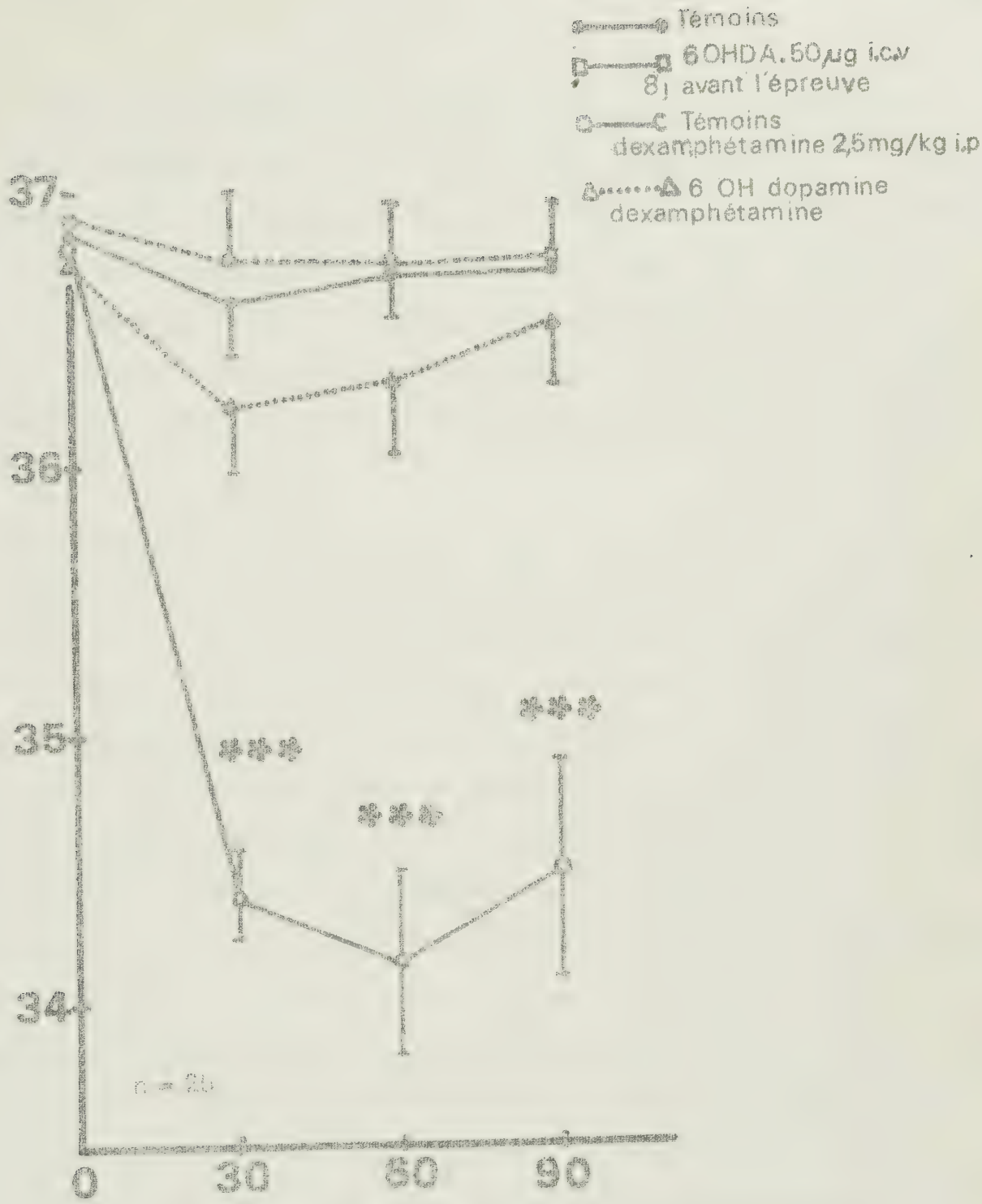


FIGURE XVI : Effet du prétraitement par la 6-OH-DA sur l'action hypothermisante de la dexamphétamine : le prétraitement a été opéré 8 jours avant l'épreuve . La comparaison statistique des moyennes a portée sur les lots traités par la dexamphétamine , i.p. , 2,5 mg/kg , prétraités ou non par la 6-OH-DA. M ± SM de 25 essais (cumul de 3 expériences).

Chez les souris prétraitées par la 6 OH.DA., on observe un antagonisme hautement significatif des effets hypothermisants de la dexamphétamine, 2,5 mg/kg, i. p., relativement aux animaux n'ayant pas subi ce prétraitement. La dexamphétamine a même perdu toute action hypothermisante chez les souris prétraitées par la 6 OH.DA. comme le montre la comparaison statistique des moyennes des températures par rapport à celles des animaux non traités par la dexamphétamine.

e) Discussion

Des études biochimiques et histochimiques ont mis en évidence la destruction spécifique des neurones catécholaminergiques centraux après l'administration de 6 OH.DA. (UNGERSTEDT, I968, I97I). Nous avons indiqué dans l'introduction les mécanismes d'actions proposés pour expliquer cet effet. Il apparait cependant que les neurones dopaminergiques présentent une sensibilité variable à l'action toxique de la 6 OH.DA. (cf. HÖKFELT et UNGERSTEDT, I973).
Nos résultats montrent que le traitement par la 6 OH.DA. supprime l'action hypothermisante de deux agents ; l'un précurseur de la synthèse endogène des CA. (la L-DOPA.), l'autre libérateur et inhibiteur de la recapture de la NA. et de la DA. (l'amphétamine). L'action hypothermisante de ces deux agents parait donc directement liée à la mise en jeu de neurones catécholaminergiques sensibles à l'action toxique de la 6 OH.DA.
Cette destruction réputée sélective des neurones catécholaminergiques s'accompagne cependant d'une modification du métabolisme d'autres médiateurs. BLONDAUX et coll. (I973) ont observé chez le Rat une modification du métabolisme de la 5 HT. cérébrale après l'administration i. c. v. de 6 OH.DA.. Cette modification consiste en une

accélération de la vitesse de renouvellement de la 5 HT..

MAJ et PAWLOWSKI (1973) voyaient dans l'accélération de la vitesse de renouvellement de la 5 HT, le mécanisme de l'action hypothermisante de la L-DOPA.. Il semble que cette accélération persiste après 6 OH_DA. et cependant les effets hypothermisants de la DOPA. disparaissent. Ces deux phénomènes ne paraissent donc pas liés. Cette notion va faire l'objet d'investigations complémentaires.

La sensibilité moindre des neurones dopaminergiques aux effets toxiques de la 6 OH_DA. relativement aux neurones noradrénergiques est connue. Pour y remédier certains auteurs associent au traitement par la 6 OH_DA. i. c. v. l'administration systémique d'inhibiteurs des monoamine oxydases ; ainsi BREESE et TRAYLOR (1971) ou FIBIGER et coll. (1972). Cette insensibilité relative nous a conduit à utiliser une dose élevée de 6 OH_DA. (50 µg par souris) cf. BLANK et coll. (1972). Avec cette dose élevée on ne peut écarter à priori une action toxique non spécifique de ce traitement sur d'autres neurones aminergiques, en particulier sérotoninergiques.

Notons enfin, que HILL (1973) a montré, que pour abolir l'action hyperthermisante de l'amphétamine chez le Lapin, par un prétraitement par la 6 OH_DA., il est nécessaire que la déplétion en DA, consécutive à ce traitement, atteigne au moins 50 %.

4.1.2.4 EFFET DE L'INACTIVATION DES NEURONES SEROTONINERGIQUES SUR L'EFFET HYPOTHERMISANT DE LA DOPA ET DE LA DEXAMPHETAMINE

a) Principe

Certains auteurs ont évoqué la possibilité d'une médiation sérotoninergique dans les effets hypothermisants de la DOPA., au vu en particulier de l'accroissement du turn over de la 5 HT. lors de ce traitement.

Afin d'étudier cette éventualité, nous avons recherché s'il existait une modification de l'action hypothermisante de la DOPA., ou de la dexamphétamine après inactivation des neurones sérotoninergiques. Dans un cas, cette inactivation a consisté en une destruction sélective de ces neurones par administration i. c. v. de 5-6 HT.. Dans l'autre cas, on a bloqué la synthèse endogène de la 5 HT. en administrant un inhibiteur de la tryptophane-hydroxylase : la para-chlorophénylalanine.

b) Effet d'une destruction sélective des neurones sérotoninergiques sur les actions hypothermisantes de l'amphétamine et de la DOPA.

Les travaux de BAUMGARTEN et coll. (I97I, I972), BAUMGARTEN et LACHENMAYER (I972) et de DA PRADA et coll. (I973) ont montré que la 5-6 dihydroxytryptamine est capable, selon un mécanisme comparable à celui décrit pour la 6 OH DA. avec les neurones catécholaminergiques, de détruire sélectivement les neurones sérotoninergiques. Cette substance ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Son administration s'effectue donc par voie intra cérébro-ventriculaire.

Protocole expérimental

Deux groupes de souris sont traités par voie i. c. v. l'un par la 5-6 HT. créatine sulfate, 60 µg, i. c. v., l'autre par le solvant

(soluté physiologique, acide ascorbique). Huit jours après, l'épreuve consiste en l'administration par voie i. p. aux animaux de chaque groupe soit de dexamphétamine, 2,5 mg/kg, soit de L-DOPA., I50 mg/kg, soit enfin de solvant. La température des animaux est déterminée au début de l'expérience puis aux temps 20, 40, 60 et 90 minutes après les traitements.

Résultats (tableau VIII)

Notons tout d'abord que, lors du traitement des souris par voie i. c. v. par la 5-6 HT., nous n'avons pas observé de modification significative de leur température relativement aux animaux témoins. Huit jours après ce traitement, les animaux ne diffèrent des témoins ni par leur température, ni par leur poids.
Ce prétraitement par la 5-6 HT. n'antagonise à aucun temps les effets hypothermisants de la L-DOPA ou de l'amphétamine.

c) Effet d'une inhibition de la synthèse endogène de la sérotonine sur les actions hypothermisantes de l'amphétamine et de la L-DOPA.

Les travaux de KOE et WEISSMAN (I966) et de JEQUIER et coll. (I967) ont montré que la para-chlorophénylalanine administrée par voie systémique à haute dose peut inhiber la tryptophane-hydroxylase. L'inhibition de cette enzyme limitante du métabolisme de la 5 HT. est suivie d'une déplétion du taux cérébral de cette amine.

Protocole expérimental

Deux groupes de souris sont traités par voie i. p. l'un par de la p. chlorophénylalanine méthyl-ester, 300 mg/kg, i. p., l'autre par du soluté de Na Cl (I8 g %o), et ce, à trois reprises ; soit 48 h, 24 h et 6 heures avant l'épreuve. Celle-ci consiste en l'administration i. p. aux animaux de chaque groupe soit de dexamphétamine, 2,5 mg/kg, soit de L-DOPA., I50 mg/kg, soit enfin de solvant.

TRAITEMENT \ TEMPS		0mn	20mn	40mn	60mn	90mn
8 jours avant l'épreuve i.c.v.	1ers de l'épreuve i.p.					
solvant	sol. Nacl	37°1 ± 0°15	37°0 ± 0°15	36°7 ± 0°20	36°9 ± 0°20	37°0 ± 0°20
5-6 HT.	sol. Nacl	36°9 ± 0°15	36°8 ± 0°20	36°9 ± 0°20	36°9 ± 0°20	36°9 ± 0°20
solvant	dexamphet. 2,5 mg/kg	37°1 ± 0°20	35°2 ± 0°20	33°8 ± 0°30	34°4 ± 0°35	35°7 ± 0°35
5-6 HT.	"	37°2 ± 0°15	35°3 ± 0°25	33°9 ± 0°60	34°2 ± 0°55	35°0 ± 0°60
solvant	L. DOPA 150 mg/kg	37°4 ± 0°25	35°2 ± 0°30	33°9 ± 0°30	35°0 ± 0°45	36°0 ± 0°30
5-6 HT.	"	37°3 ± 0°25	34°1 ± 0°25	34°4 ± 0°50	35°7 ± 0°40	36°6 ± 0°30

TABLEAU VIII : EFFET D'UN TRAITEMENT PAR LA 5-6 DIHYDROXYTRYPTAMINE CREATINE SULFATE(60 µg i.c.v.) SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE 8 JOURS APRES PAR LA DEXAMPHETAMINE, LA L-DOPA, CHEZ LA SOURIS. M ± ES de 10 essais.

La température des animaux est mesurée au début de l'épreuve puis toutes les 30 minutes pendant deux heures.

Résultats (tableau IX)

Le prétraitement des souris, par trois injections de p. chlorophénylalanine-méthyl-ester, 300 mg/kg, i. p., 48 h, 24 h, et 6 h avant la première prise de la température, ne produit pas de variation significative de celle ci par rapport à celle déterminée chez les témoins traités par un soluté hypertonique de Na Cl aux mêmes temps.
Ce prétraitement des animaux par la p. chlorophénylalanine n'antagonise pas les effets hypothermisants de la L-DOPA (150 mg/kg) ou de la dexamphétamine (2,5 mg/kg). On observe même chez les animaux prétraités, 30 et 120 minutes après l'injection de L-DOPA une potentialisation respectivement significative et très significative des effets hypothermisants de l'acide aminé.

d) Discussion

La dose de 5-6 dihydroxytryptamine utilisée dans cette expérimentation (60 µg de creatine sulfate i. c. v. par souris) nous a été suggérée par une publication de HO et coll. (1973). Vingt quatre heures après l'administration à la souris d'une telle dose, ces auteurs ont observé une baisse très significative de la 5 HT. cérébrale (d'environ 35 %) tandis que les taux de NA. et de DA. sont inchangés.
La destruction des neurones sérotoninergiques par la 5-6 HT., ou l'inhibition de la synthèse de leur médiateur par la p. chlorophénylalanine, ne suppriment pas les effets hypothermisants de la DOPA. ou de l'amphétamine. On peut dès lors exclure l'hypothèse d'un effet aspécifique du traitement par la 6 OH DA. à dose élevée,

TRAITEMENT		0mn	30mn	60mn	90mn	120mn
Avant l'épreuve	lors de l'épreuve					
sol.Nacl	sol.phys.	36°8 ± 0°15	35°4 ± 0°40	35°4 ± 0°35	35°9 ± 0°20	36°2 ± 0°35
p.C.P.A.	sol.phys.	36°2 ± 0°40	35°4 ± 0°50	34°7 ± 0°60	35°5 ± 0°50	35°7 ± [illegible]
sol Nacl	Dexamphet 2,5mg/kg	36°7 ± 0°25	34°4 ± 0°45	35°3 ± 0°55	36°0 ± [illegible]	[illegible]
p.C.P.A.	"	36°5 ± 0°30	34°4 ± 0°45	34°6 ± 0°30	35°2 ± 0°35	36°2 ± [illegible]
sol.Nacl	L. DOPA 250mg/kg	36°7 ± 0°20	33°2 ± 0°20 *	34°8 ± 0°30	35°6 ± 0°25	36°5 ± 0°20 * *
p.C.P.AA	"	36°4 ± 0°20	32°3 ± 0°30	34°3 ± 0°35	34°9 ± 0°35	35°5 ± 0°20

TABLEAU IX : EFFET DE 3 INJECTIONS DE p. CHLOROPHENYLALANINE METHYL-ESTER -300 [illegible] 48 h., 24h., 6h, AVANT [illegible] L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR LA DEXAMPHE- [illegible] DE LA L-DOPA [illegible] M ± Sm de 10 essais.

sur les neurones sérotoninergiques aboutissant à supprimer l'effet hypothermisant des deux agents. On peut aussi écarter l'intervention directe ou indirecte des neurones sérotoninergiques dans l'effet hypothermisant de la DOPA.

L'ensemble de ces résultats rend évident l'intervention des catécholamines centrales dans les effets hypothermisants des différents traitements pratiqués.

Certains arguments laissent déjà entrevoir une participation dopaminergique à cet effet: rappelons la nécessité de recourir à des doses élevées de L-DOPA., l'intensification de l'hypothermie avec l'accroissement de la dose de l'acide aminé ou avec l'association à un inhibiteur de la dopamine béta hydroxylase, l'effet enfin de l'amantadine.

C'est au niveau des récepteurs d'activité que nous allons intervenir maintenant pour apporter des arguments supplémentaires à cette suggestion.

4.2 EFFET DES AGENTS BLOQUANT LES RECEPTEURS CATECHOLAMINERGIQUES SUR LES EFFETS HYPOTHERMISANTS DES AGENTS METTANT EN JEU LES NEURONES CATECHOLAMINERGIQUES

4.2.1 EFFET D'UN BLOCAGE DES RECEPTEURS ALPHA ADRENERGIQUES SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE LA L-DOPA. ET DE LA DEXAMPHETAMINE

a) Principe

La phénoxybenzamine ou N-Benzyl N-(chloro-2 éthyl) N-(méthyl-1 phénoxy-2 éthylamine) bloque les récepteurs noradrénergiques, mais pas les récepteurs dopaminergiques centraux, comme l'ont montré ANDEN et coll. (1967). On dispose, en théorie, avec cette substance, d'un moyen de distinguer un effet noradrénergique d'un effet dopaminergique. On envisage donc l'effet d'un blocage des récepteurs noradrénergiques centraux sur l'action hypothermisante de la L-DOPA. et de la dexamphétamine.

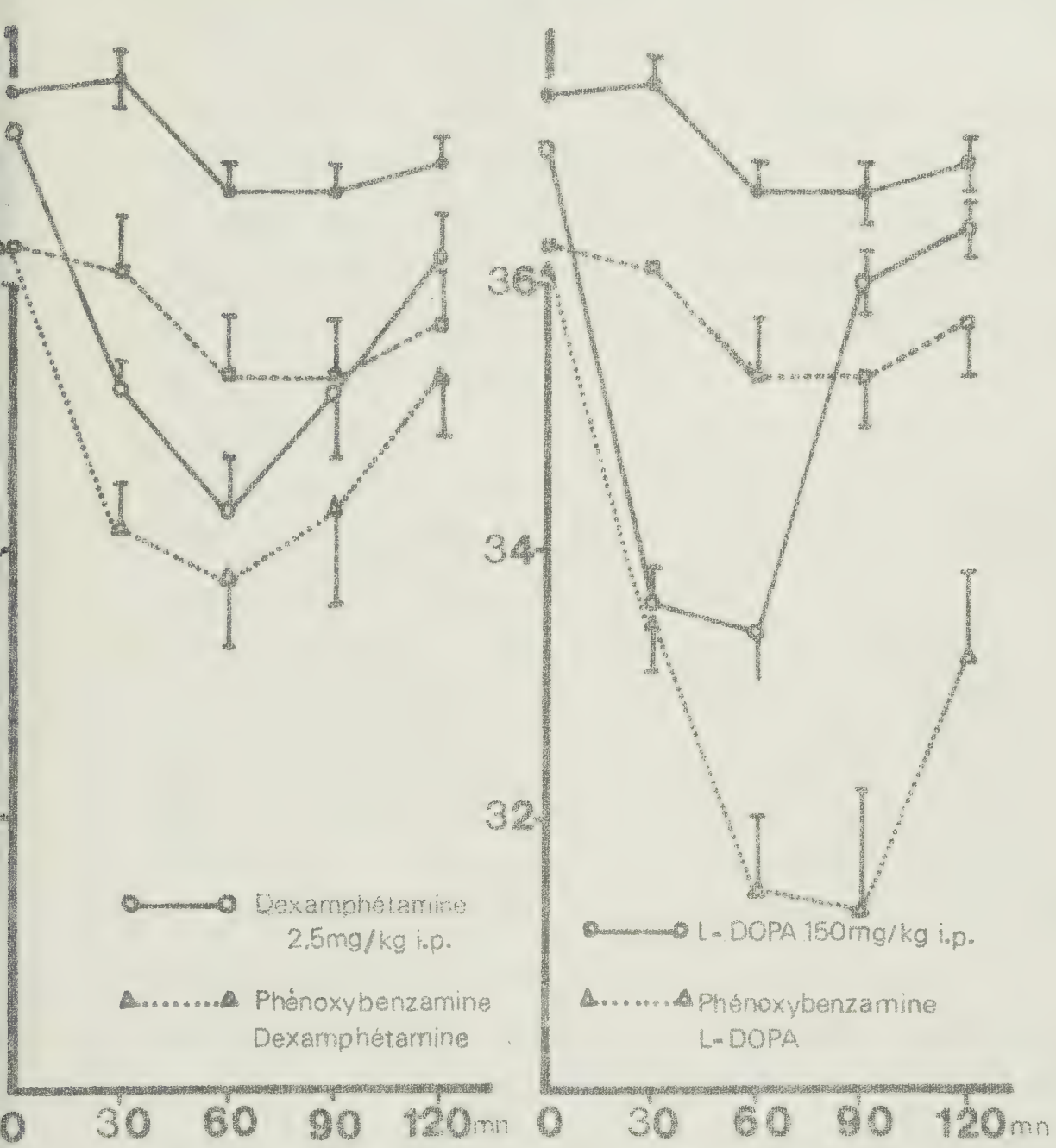
b) Protocole expérimental

On administre par voie i. p. de la L-DOPA., 150 mg/kg ou de la dexamphétamine, 2,5 mg/kg ou encore du soluté physiologique de Na Cl à deux groupes de souris ayant reçu trente minutes auparavant soit du soluté physiologique de Na Cl, soit de la phénoxybenzamine, 10 mg/kg, i. p..

La température mesurée lors du deuxième traitement est reprise toutes les trente minutes pendant deux heures.

c) Résultats (figure XVII)

Pour simplifier la présentation des résultats nous avons représenté



IGURE XVII : Effet d'un blocage des récepteurs nor-adrénergiques centraux sur l'effet hypothermisant de la l.DOPA et de la dexamphétamine: la phénoxybenzamine est administrée à la dose de 10 mg/kg ; i.p. 30 mn avant le traitement par la l.DOPA 150 mg/kg ; i.p. ou par la dexamphétamine 2,5 mg/kg. La température moyenne en ordonnée , a été déterminée aux temps figurés en abscisse après le 2 ème traitement.
M ± SM de 10 essais.

sur des graphiques séparés l'interaction de la phénoxybenzamine d'une part avec la dexamphétamine, d'autre part avec la DOPA.
A la dose de 10 mg/kg, i. p. la phénoxybenzamine exerce une action hypothermisante légère, mais néanmoins significative.
Ce prétraitement ne modifie pas les effets hypothermisants de la dexamphétamine, 2,5 mg/kg, i. p.. Il accroit significativement par contre, en intensité et en durée, les effets hypothermisants de la L-DOPA., 150 mg/kg, i. p..

d) Discussion

Le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques n'antagonise pas l'action hypothermisante de la dexamphétamine et même accroit l'hypothermie induite par la L-DOPA.
Ces observations rendent peu probable la mise en jeu des récepteurs noradrénergiques centraux dans l'action hypothermisante de ces agents. Notons que la dose de phénoxybenzamine que nous avons utilisée antagonise de façon hautement significative l'hypothermie induite par un agent alpha-sympathomimétique d'action centrale, la clonidine (0,1 mg/kg, s. c.) comme l'ont montré TSOUCARIS - KUPFER et SCHMITT (1972).
Quant à l'action hypothermisante propre de la phénoxybenzamine, elle peut s'expliquer, entre autres mécanismes, par une thermolyse accrue consécutive à la suppression du tonus alpha-sympathomimétique vasoconstricteur périphérique.

.2.2. EFFET D'UN BLOCAGE DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES CENTRAUX SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE LA L-DOPA. ET DE LA DEXAMPHETAMINE

4.2.2.1. EFFET D'UN BLOCAGE SPECIFIQUE DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES CENTRAUX SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR LES AGENTS METTANT EN JEU LES NEURONES CATECHOLAMINERGIQUES

a) Principe

Le pimozide ; 1- 1- 4,4-bis (p. fluorophényl) butyl -4-piperidyl 2 benzimidazolinone ont un neuroleptique bloquant de façon spécifique les récepteurs dopaminergiques centraux comme l'ont montré ANDÉN et coll. (I970). Nous avons étudié l'effet d'un traitement par ce neuroleptique sur l'action hypothermisante d'agents mettant en jeu les neurones catécholaminergiques.

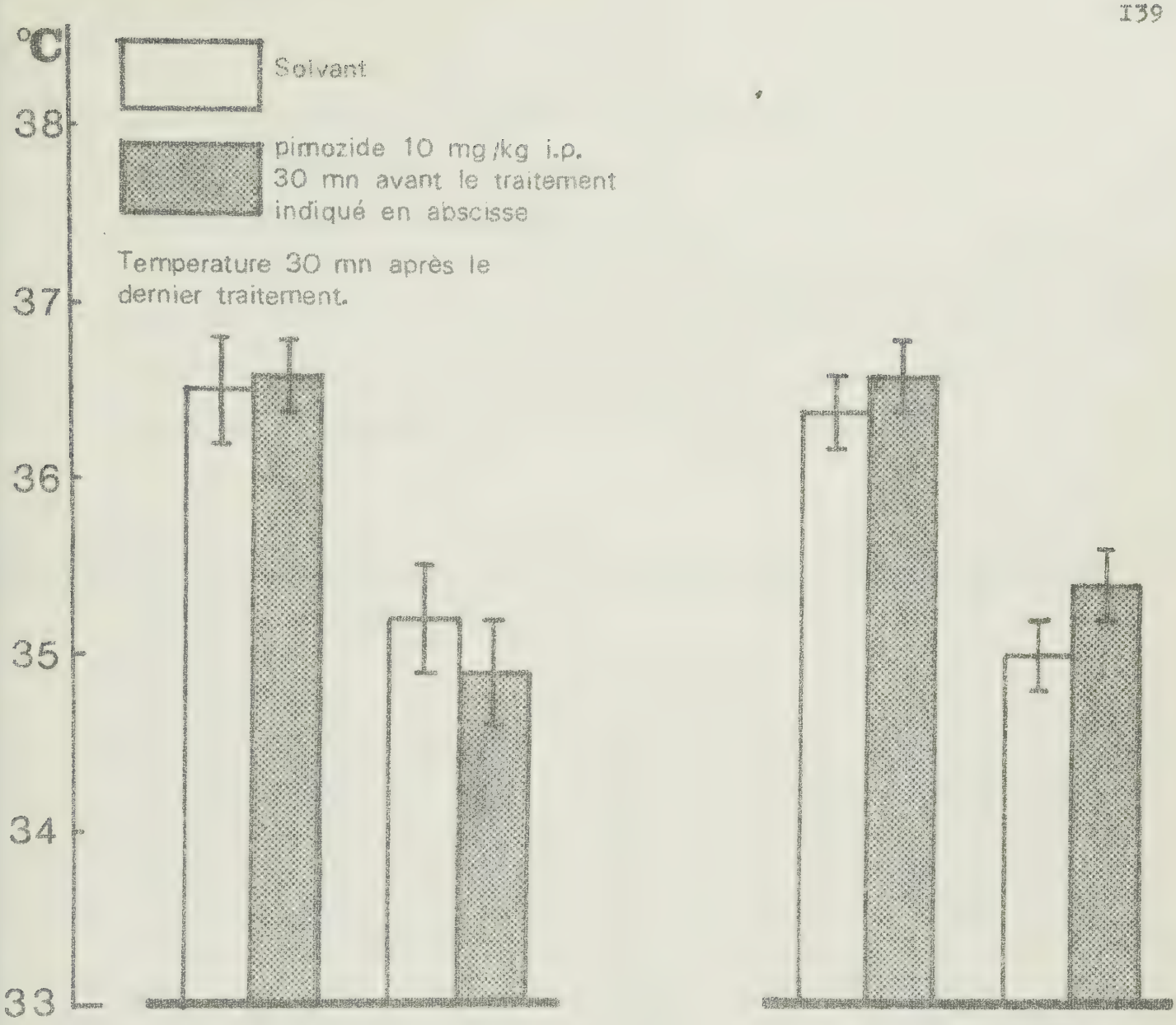
b) Protocole expérimental

Deux groupes de souris reçoivent par voie i. p. du pimozide à la dose de IO mg/kg ou seulement le véhicule correspondant. Trente minutes plus tard les animaux sont traités par la substance étudiée, selon l'expérience : L-DOPA. IOO mg/kg, i. p., ou dexamphétamine 2,5 mg/kg, i. p., soit par le véhicule ou solvant qui lui correspond. Après ce second traitement, on prend la température des animaux des quatre lots que comporte alors chaque expérience, toutes les trente minutes pendant deux heures.

c) Résultats

La figure XVIII rassemble les expériences pratiquées l'une avec la L-DOPA, l'autre avec la dexamphétamine.

Le pimozide à la dose de IO mg/kg, i. p., ne modifie pas la température des animaux traités relativement à celle des témoins.



IGURE XVIII : Effet du pimozide sur l'hypothermie induite par la dexamphé-
-tamine et la l.DOPA : le pimozide (10 mg/kg ; i.p.) ou son
véhicule sont administrés 30 mn avant le traitement indiqué
en bas des colonnes. La moyenne des températures est déterminée
30 mn après ces derniers traitements.
M ± SM de 15 essais par expérience.

Ce prétraitement ne modifie pas l'hypothermie induite par la L-DOPA. (I00 mg/kg, i. p.) pas plus que celle induite par la dexamphétamine (2,5 mg/Kg, i. p.).

Notons encore que dans une autre expérience, traitée selon le même protocole opératoire, les effets hypothermisants de l'amantadine à la dose de I00 mg/kg, i. p., n'ont pas été modifiés par le pimozide (20 mg/kg, i. p., trente minutes avant).

4.2.2.2 EFFET DU HALOPERIDOL SUR L'HYPOTHERMIE PRODUITE PAR LA L-DOPA. OU PAR LA DEXAMPHETAMINE

a) Principe

Le halopéridol = fluoro-4'(chloro-4 phényl)-4 hydroxy-4 piperidino-4 butyrophénone est un bloquant des récepteurs dopaminergiques ayant une affinité importante pour ces récepteurs. Il exerce en outre un blocage des récepteurs noradrénergiques centraux, comme l'ont montré CARLSSON et LINDQVIST (I963) et CORRODI et coll. (I967). Nous avons envisagé l'effet de cette substance à dose infrahypothermisante sur l'hypothermie induite par la DOPA. ou la dexamphétamine.

b) Protocole opératoire

Deux groupes de souris reçoivent par voie i. p. du halopéridol, 1 mg/Kg, ou du soluté physiologique de Na Cl. Trente minutes après chacun de ces groupes est divisé en trois lots que l'on traite par voie i. p. soit par du soluté physiologique, soit par de la dexamphétamine, 2,5 mg/kg, soit par de la L-DOPA., I50 mg/kg. La température est mesurée toutes les trente minutes pendant deux heures après ce deuxième traitement.

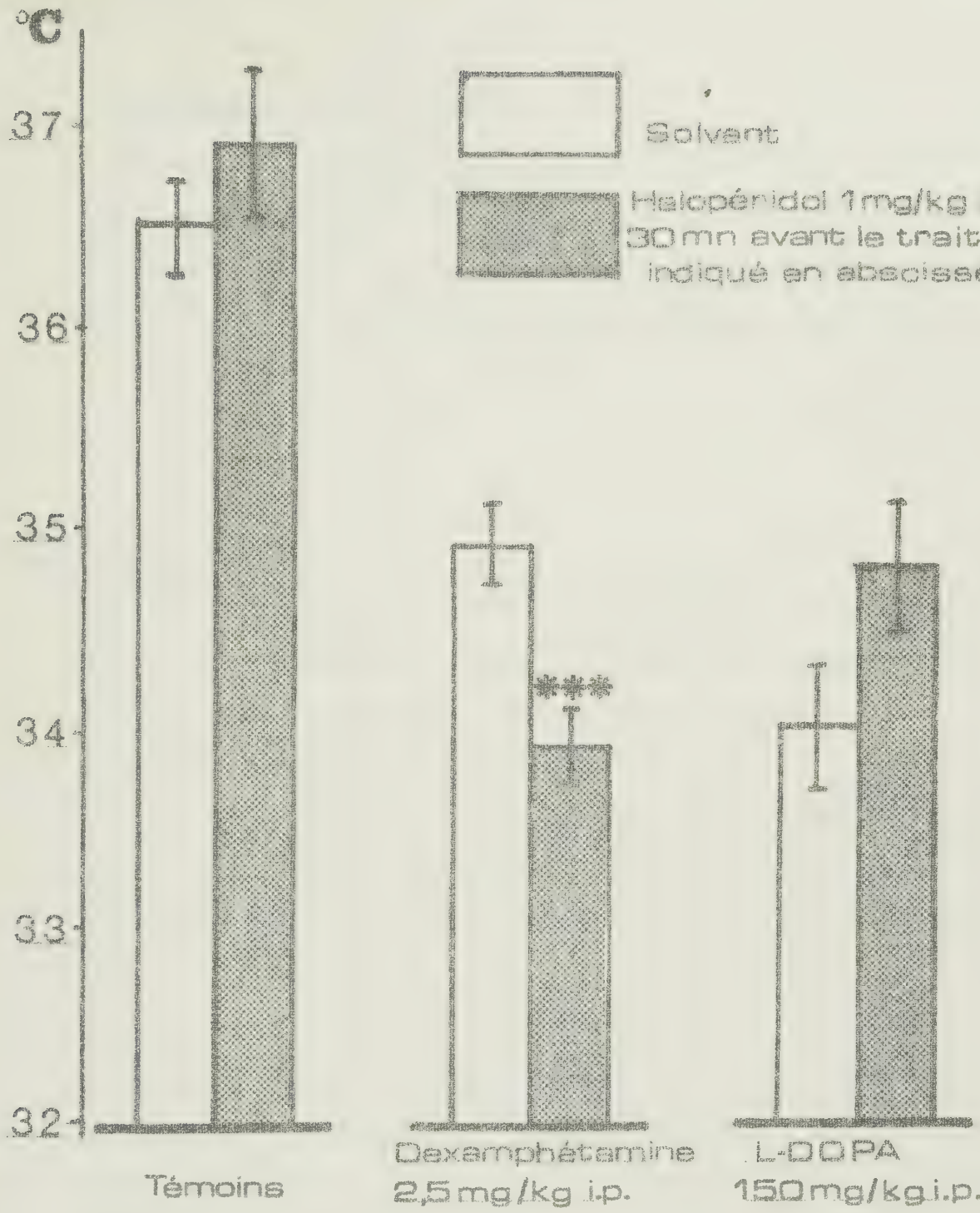


FIGURE XIX : Effet du halopéridol sur l'hypothermie induite par la dexamphétamine et la L.DOPA : le halopéridol (I mg/kg ; i.p.) ou le soluté physiologique sont administrés 30 mn avant le traitement indiqué en bas des colonnes . Les témoins reçoivent à ce temps du soluté physiologique. La moyenne des températures est déterminée 30 mn après ces derniers traitements.

M ± SM de I2 essais.

c) Résultats (figure XIX)

A la dose de I mg/kg, i. p., le halopéridol n'est pas hypothermisant. Il n'antagonise pas de façon significative l'hypothermie induite par la DOPA.. Au lieu d'antagoniser l'hypothermie amphétaminique il la potentialise de façon hautement significative.

.2.2.3 _ DISCUSSION

L'utilisation d'agents qui bloquent certains récepteurs dopaminergiques ne permet pas d'antagoniser les effets hypothermisants de la DOPA., de l'amphétamine ou de l'amantadine.

On peut formuler plusieurs hypothèses :

a) Bien que ces trois agents soient susceptibles de modifier l'activité des neurones dopaminergiques, il se peut que leur action hypothermisante procède d'un autre mécanisme. Nos résultats précédents ne nous incitent pas à retenir cette éventualité.

b) Une deuxième hypothèse nous paraît à divers égards plus satisfaisante : L'action hypothermisante de ces agents pourrait être un phénomène dopaminergique, mais il mettrait en jeu des récepteurs particuliers de l'amine. Il pourrait s'agir de récepteurs manifestant une forte affinité pour l'agoniste, la dopamine, et une faible affinité pour l'antagoniste. Dans une compétition entre agoniste et antagoniste, l'agoniste l'emporte et impose son effet hypothermisant. Cette hypothèse appelle quelques développements sur les principales données acquises en matière de mécanisme d'action des neuroleptiques. Plusieurs auteurs ont mis en évidence une accélération du turn.over de la DA. striatale sous l'influence de

ces agents ; CARLSSON et LINDQVIST (1963), DA PRADA et PLETSCHER (1966), ANDÉN et coll. (1966, 1970, 1971), NYBACK et SEDVALL (1968), NYBACK (1972), KEHR et coll. (1972). Il est admis que cet effet serait en rapport avec un blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (KEBABIAN et coll., 1972). La DA. exerce sur les neurones striataux une action inhibitrice. Mc LENNAN et YORK (1967) et CONNOR (1970). Le blocage des récepteurs post-synaptiques de la DA. libèrerait l'activité des neurones qui les portent. Ces neurones par "rétro-contrôle" activeraient les neurones dopaminergiques présynaptiques. BUNNEY et coll. (1973) ont observé au niveau de la substantia nigra cette activation consécutive à l'administration de neuroleptiques.

Des hypothèses récentes proposent d'autres explications à cette accélération du turn-over induite par les neuroleptiques. Ces agents pourraient produire cette accélération par blocage de récepteurs d'activité dopaminergiques présynaptiques.

Enfin très récemment SEEMAN et LEE (1975) ont apporté des arguments en faveur d'une action libératrice directe de DA. exercée par les neuroleptiques. Ces auteurs ont observé in vitro que des synaptosomes obtenus à partir de noyaux caudé de Rat libèrent de la DA. sous l'influence de faibles concentrations de chlorpromamazine, de halopéridol ou de pimozide. Ces données, concernant les effets des neuroleptiques, nous permettent de compléter notre hypothèse. Le pimozide ou le halopéridol pourraient, bien que de façon peu intense, bloquer les récepteurs dopaminergiques impliqués dans la thermorégulation. Ils induiraient ce faisant une accélération du turn-over de la DA. et une augmentation de sa concentration synaptique. Sous l'influence d'un précurseur de la synthèse de

l'amine (DOPA.) ou d'un agent provoquant, sa libération et inhibant sa recapture (amphétamine, amantadine) la concentration synaptique pourrait devenir suffisante pour déplacer par compétition l'antagoniste à faible affinité pour le récepteur.

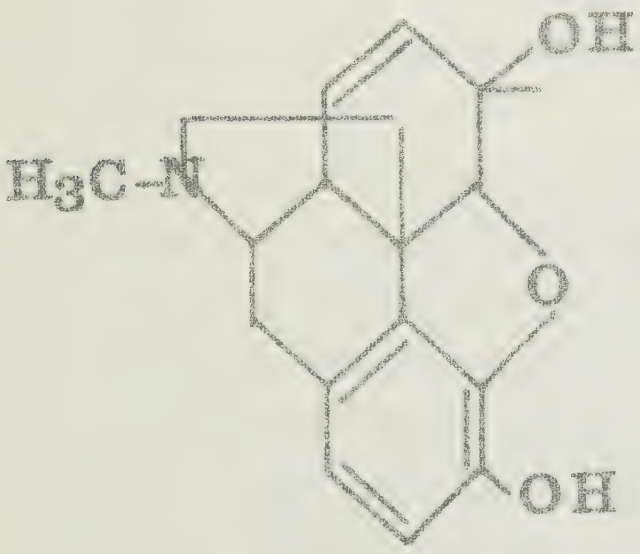
BARTHOLINI et coll. (1972) pour expliquer l'absence d'effet cataleptique d'un neuroleptique (la clozapine) ont imaginé l'existence d'un récepteur "surmontable". Sur ce récepteur la DA. libérée par le feed back positif pourrait déplacer l'antagoniste du récepteur inhibant son action cataleptigène.

C'est un raisonnement analogue que nous tenons pour expliquer nos résultats. S'il a l'avantage de réconcilier les phénomènes observés avec notre hypothèse de départ et de tenir compte des données sur le mécanisme d'action des neuroleptiques, il n'en demeure pas moins très hypothétique. Nous attendons de l'effet des agonistes et de l'étude de leur antagonisme des précisions supplémentaires pour étayer ces considérations.

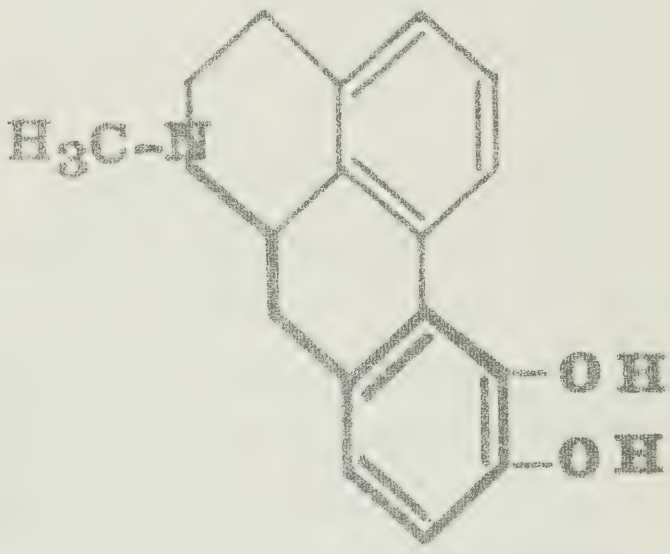
3. EFFET DES AGONISTES DIRECTS DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES SUR LA TEMPERATURE

3.1 - EFFET DE L'APOMORPHINE SUR LA TEMPERATURE

L'apomorphine est un composé qui provient de l'action de l'acide chlorhydrique sur la morphine. La transformation de cet alcaloïde de l'opium consiste : en une rupture du pont oxydique, avec formation à partir du cycle benzénique monophénolitique d'un cycle orthodiphénolique, en une deshydratation du cycle cyclohexène ol. qui se désature complètement en un cycle benzénique, en un réarrangement enfin du cycle N méthyle pipéridinique. L'apomorphine présente des analogies structurales étroites avec la DA.. Dans la formule représentée à la figure XX des traits épais soulignent cette analogie.



MORPHINE



APOMORPHINE

Une littérature abondante fait état de l'action stimulante qu'exerce cette substance sur certains récepteurs dopaminergiques centraux, citons en particulier ERNST (1969) et UNGERSTEDT et coll. (1969). Nous avons étudié l'action sur la température de cette substance administrée par différentes voies chez la Souris.

4.3.1.1 - ADMINISTRATION SYSTEMIQUE D'APOMORPHINE

a) Protocole opératoire

On détermine la température des souris au début de l'expérience. On administre alors de l'apomorphine aux doses croissantes de 0.5 , 1 , 5 , 12.5 , 25 et 50mg/kg,par voie i.p..

Les animaux témoins reçoivent par la même voie du soluté physiologique de chlorure de sodium. La température est reprise 20, 40, 60 et 90 minutes après les traitements.

On a pratiqué deux expériences identiques comportant chacune cinq souris par lot.

b) Résultats (figure XXI)

L'apomorphine s'avère puissamment hypothermisante. Dès la dose de 0,5 mg/kg, la température diffère significativement de celle des témoins. Cette hypothermie s'accroit avec la dose administrée en intensité et en durée.

Dès la plus faible dose utilisée, on peut observer certains effets centraux de l'apomorphine consistant en particulier en des stéréotypies, machonnements, mouvements de la tête...

Lors de l'administration périphérique de l'apomorphine par d'autres voies (sous cutanée, intraveineuse, orale), nous avons observé dans tous les cas cette action hypothermisante.

Afin de vérifier que cette action hypothermisante de l'apomorphine est un effet central nous avons pratiqué l'administration i. c. v. de cette substance.

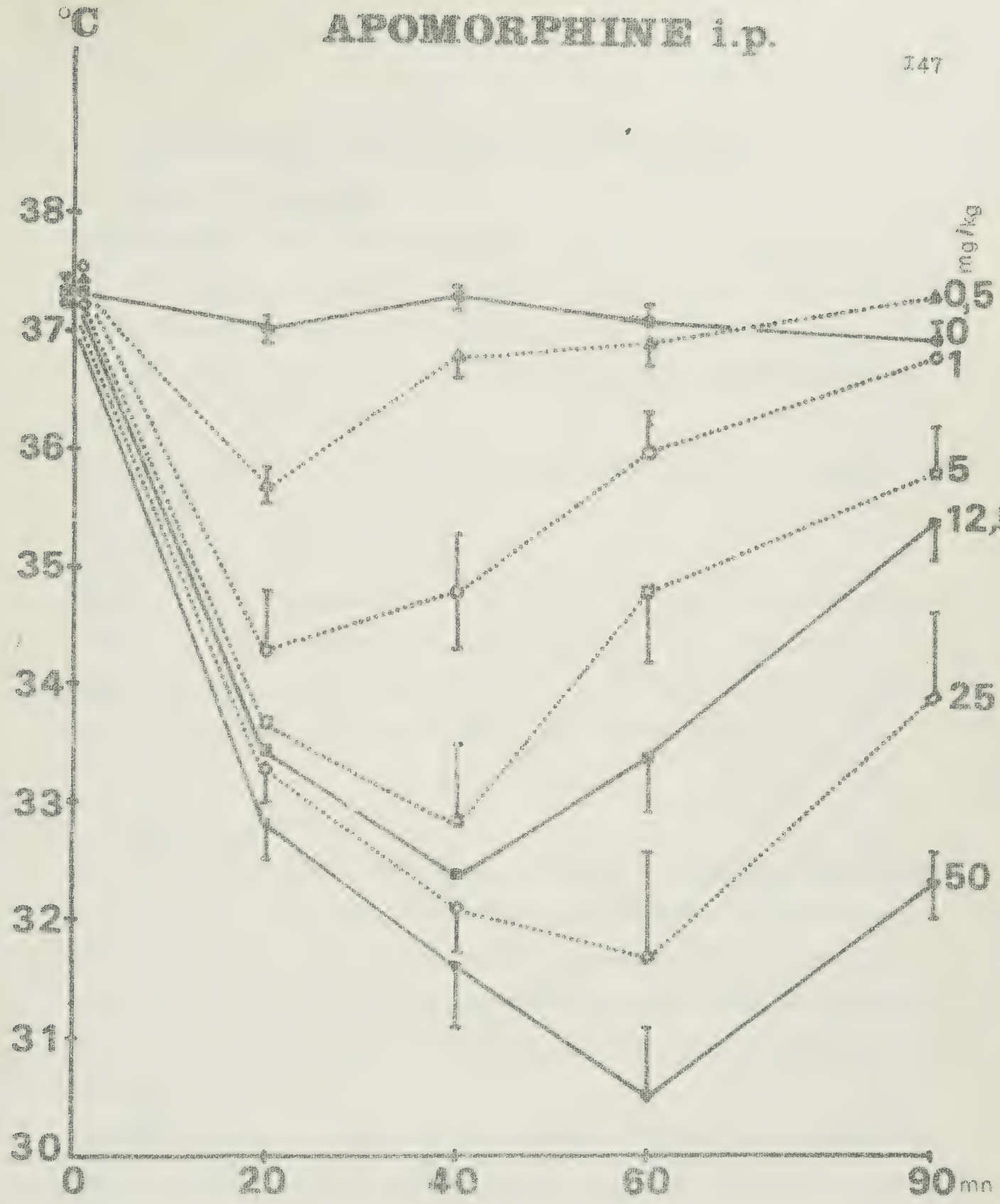


FIGURE XXI : Effet de l'administration, par voie intrapéritonéale, de l'apomorphine sur la température de la souris : l'apomorphine a été injectée aux doses (mg/kg) notées en regard des courbes des moyennes des températures établies aux temps indiqués en abscisse
M ± SM de 10 essais.

4.3.1.2 - ADMINISTRATION INTRAVENTRICULAIRE D'APOMORPHINE

a) Protocole opératoire

L'apomorphine est administrée par voie i. c. v. aux doses de I, 5, 25, et I00 µg par souris. On prend la température des souris juste avant le traitement et 20, 40, 60, 90 et I20 minutes après. Les témoins reçoivent par la même voie du soluté physiologique de chlorure de sodium.

On a pratiqué deux expériences identiques comportant chacune quatre souris par lot.

b) Résultats (figure XXII)

Comme après l'administration i. p. d'apomorphine, son administration i. c. v. est suivie d'une hypothermie proportionnelle à la quantité administrée. Dès la dose de I µg par souris, la température des animaux traités diffère de celle des témoins.

4.3.1.3 - DISCUSSION

Le même raisonnement que celui tenu pour l'amphétamine, nous amène à considérer qu'il faut des quantités absolues d'apomorphine, par voie systémique, supérieures à celles requises par voie i. c. v., pour faire apparaître une hypothermie du même ordre de grandeur. Ceci parait un argument suffisant pour justifier le déterminisme central de cet effet.

BARNETT et coll. (I972), FUXE et SJOQVIST (I972) ont observé la même hypothermie après administration i. p. d'apomorphine chez la Souris. FUXE et SJOQVIST ont montré de plus que cette hypothermie pouvait être prévenue par un prétraitement avec des inhibiteurs de la recapture de la NA. (désipramine, protriptyline). Ils formulent l'hypothèse d'un couple thermorégulateur dans lequel la DA.

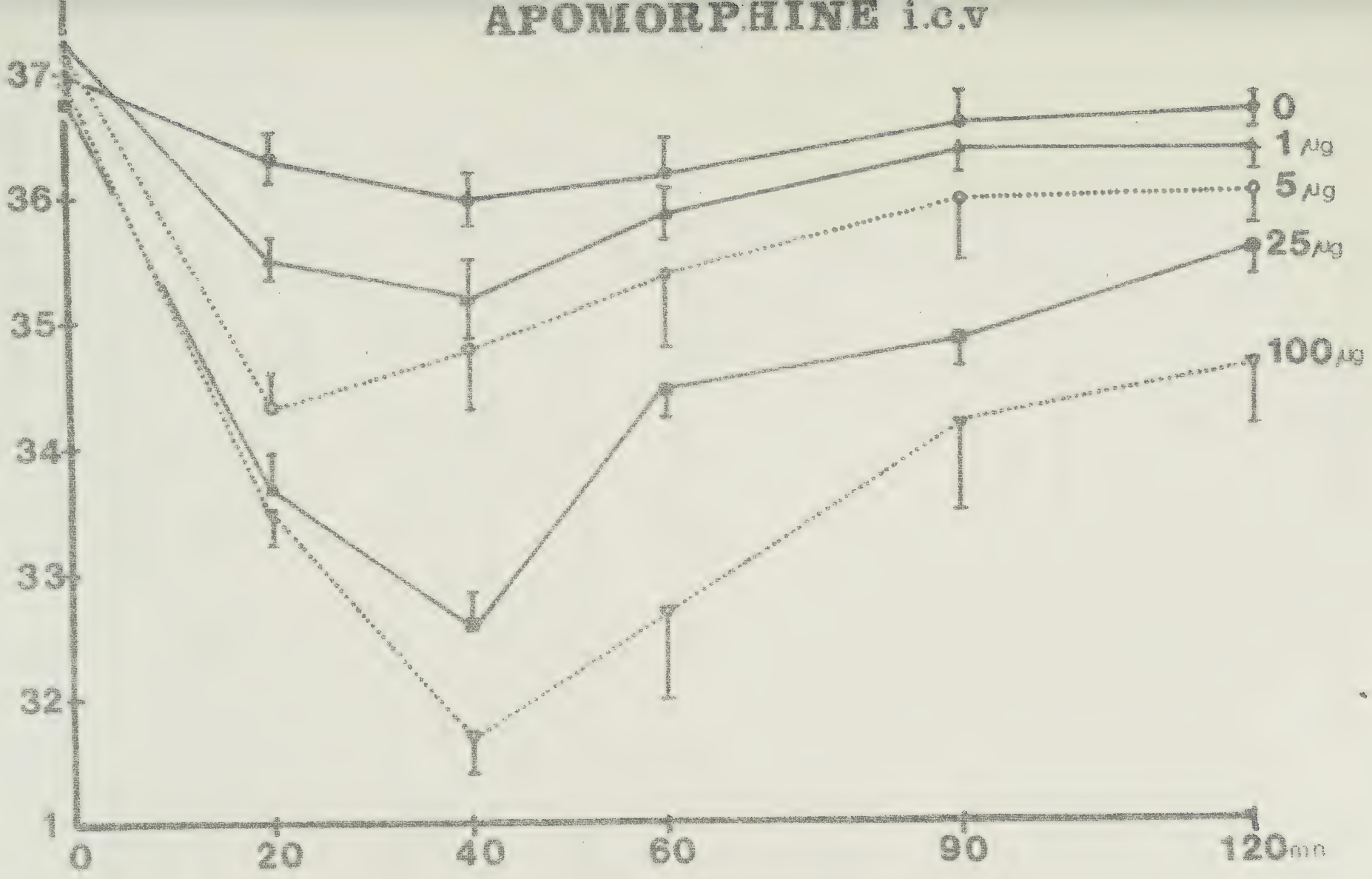


FIGURE XXII : EFFET DE L'APOMORPHINE ADMINISTREE PAR VOIE INTRACEREBROVENTRICULAIRE SUR LA TEMPERATURE.

L'apomorphine a été injectée aux doses (ug/souris) notées en regard des courbes des moyennes des températures établies aux temps indiqués en abscisse. M±sm. de 8 essais par dose.

serait le médiateur hypothermisant et la NA. le médiateur hyperthermisant. L'inhibition de la recapture de la NA. aurait pour effet d'accroître les effets antagonistes de la NA. dont la libération serait suscitée en réponse à la stimulation dopaminergique. Pareille à la L-DOPA. et à la dexamphétamine, l'apomorphine est hyperthermisante chez le Lapin (QUOCK et HORITA, 1974).
En conclusion, l'apomorphine qui est un agoniste spécifique des récepteurs dopaminergiques centraux, produit chez la Souris une action hypothermisante qui procède d'un phénomène central.

4.3.2 - EFFET DU PIRIBEDILE SUR LA TEMPERATURE

a) Principe

Le piribédile ou E.T.495 SERVIER est un dérivé pipérazinique synthétisé par REGNIER et coll. (1968). Il s'agit chimiquement de la 1-(2"pyrimidyl) 4 piperonyl pipérazine. Divers travaux ont établi qu'il stimule les récepteurs dopaminergiques (CORRODI et coll., 1971, 1972). Nous avons étudié l'action de cette substance sur la température de la souris.

b) Protocole opératoire

On détermine la température des souris au début de l'expérience. On administre alors du piribédile aux doses croissantes de: 6.25,12.50,25,50 et 100mg/kg,par voie i.p..Les animaux témoins reçoivent par la même voie le véhicule dans lequel le piribédile a été mis en suspension.La température des animaux est mesurée à nouveau toutes les trente minutes.

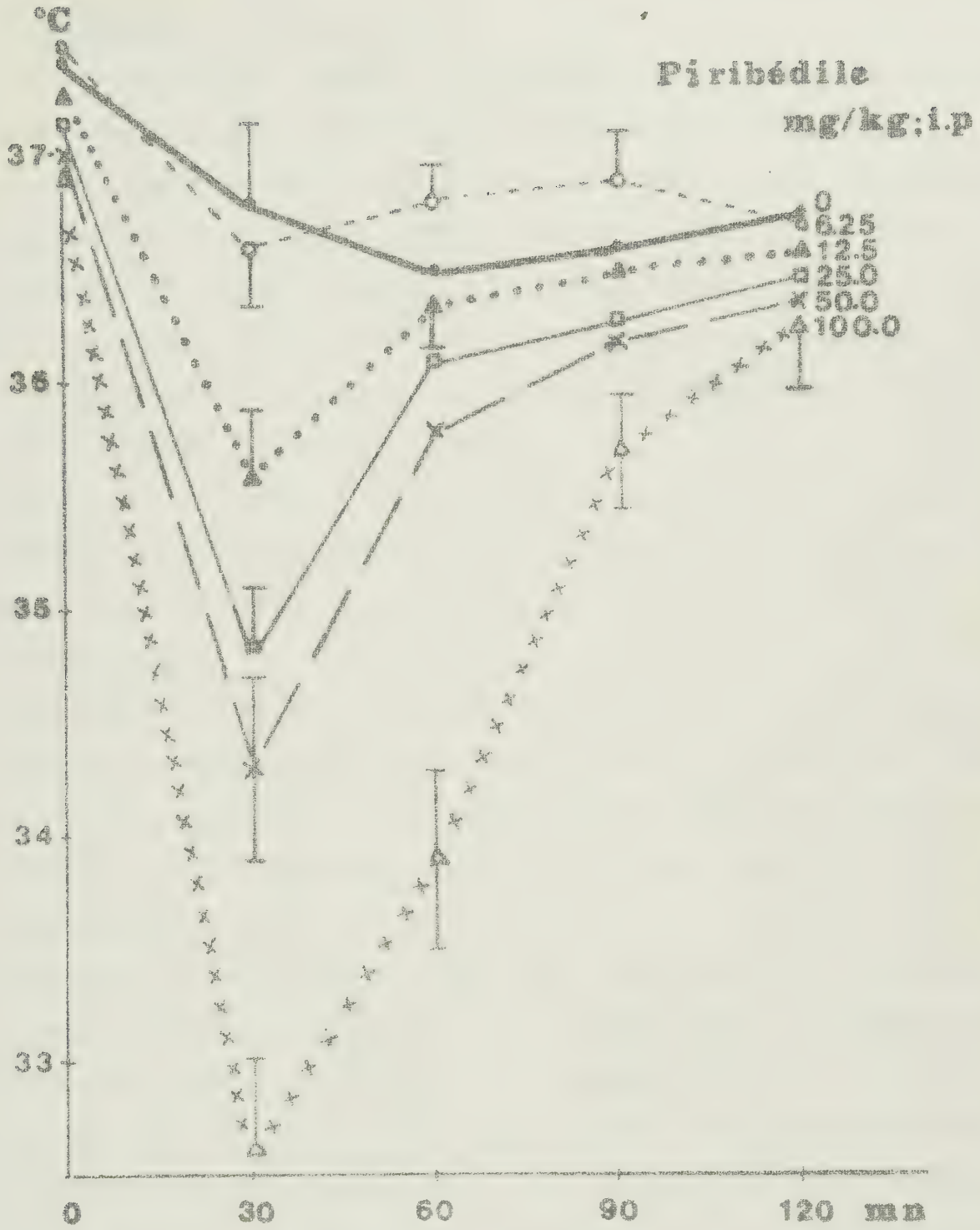


FIGURE XXIII : Effet de doses croissantes de piribédile sur la température de la Souris : le piribédile a été administré par voie i.p. aux doses indiquées en regard des courbes des moyennes de températures correspondantes , établies aux temps indiqués en abscisse.
M ± SM de 8 essais.

c) Résultats (fig. XXIII)

Dès la dose de 12,5 mg/kg, le piribédile exerce une action hypothermisante nette. L'hypothermie produite par cette substance s'accroit avec la dose administrée. Elle est précoce et atteint son maximum d'intensité, quelle que soit la dose, trente minutes après le traitement. Elle est intense aux doses de 50 et 100 mg/kg. Elle est brève enfin puisque, même aux plus fortes doses utilisées, la température des animaux traités rejoint celle des témoins en quatre vingt dix minutes environ.

Notons que les animaux traités ne présentent pas les stéréotypies observées avec l'apomorphine, leur activité motrice est réduite, leur réactivité à la manipulation parait cependant accrue.

d) Discussion

Deux agents stimulant directement les récepteurs dopaminergiques exercent en commun une action hypothermisante. Leur durée d'action est assez comparable. Par contre les doses équiactives sont très différentes. L'apomorphine est au moins vingt fois plus active que le piribédile. Le rapport entre ces doses est voisin de celui observé pour l'induction de stéréotypies chez le Rat. Il apparait cependant une discordance quant à la durée d'action respective de ces agents. Dans nos expériences l'apomorphine et le piribédile ont une durée d'action brève. Sur d'autres modèles expérimentaux, en particulier les stéréotypies chez le Rat, COSTALL et NAYLOR (1973) montrent que des doses de piribédil de 6,25 à 100 mg/kg ont une durée d'action de trois à dix heures. L'hypothermie induite par ces doses chez la Souris est beaucoup plus brève. Ces discordances peuvent exprimer des différences interspécifiques. Il convient de noter encore que l'effet que nous étudions intéresse un système très régulé. On peut concevoir ainsi, une stimu-

lation persistante des récepteurs dopaminergiques, coexistant avec une normalisation de la température des animaux, par mise en jeu de mécanismes compensateurs.

Avant d'admettre que l'effet hypothermisant produit par l'apomorphine et par le piribédile sont la conséquence d'une stimulation de récepteurs dopaminergiques, il convient de s'assurer qu'il peut être antagonisé par des agents bloquant les récepteurs dopaminergiques. En effet, le raisonnement que nous avons tenu avec les agonistes indirects n'est pas valable pour les agonistes directs des récepteurs dopaminergiques.

D'autres agents agonistes des récepteurs dopaminergiques centraux exerceraient une action hypothermisante chez la Souris.

BORGMAN et coll. (1973) ont synthétisé le dérivé diacétylé sur les fonctions phénoliques et diméthylé sur la fonction amine de la DA. grâce à ces substitutions, cet analogue lipophile de la DA. peut franchir la barrière hématoencéphalique et exercer des actions centrales. Son administration systémique induit une hypothermie importante chez la Souris.

Récemment encore, la stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux par certains alcaloïdes de l'ergot de Seigle a été démontrée (FUXE et coll. 1974). Ces alcaloïdes exerceraient une action hypothermisante puissante chez la Souris (PUECH, A. communication personnelle).

.4 - EFFET DES AGENTS BLOQUANT LES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR DES AGONISTES DIRECTS DE CES RECEPTEURS

.4.1 - EFFET DU HALOPERIDOL ET DU PIMOZIDE SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'APOMORPHINE

a) Principe

Comme les agonistes des récepteurs dopaminergiques, les antagonistes tel le halopéridol ou le pimozide se fixent de façon réversible sur ces récepteurs. N'ayant aucune activité intrinsèque, non seulement ils ne stimulent pas ces récepteurs, mais encore ils s'opposent aux effets des agonistes directs ou indirects, avec, pour ces derniers, les réserves que nous avons émises.

b) Protocole expérimental

Trois groupes d'animaux sont constitués et reçoivent par voie i. p. après mesure de leur température, soit du soluté physiologique de Na Cl, soit du pimozide, IO mg/kg, soit du halopéridol, I mg/kg. Trente minutes après ces traitements les animaux de chacun des groupes reçoivent par la même voie, soit du soluté physiologique, soit de l'apomorphine à la dose de 2,5 mg/kg. La température est reprise toutes les trente minutes pendant deux heures. Trois expériences comptant cinq souris par lot ont été ainsi effectuées.

c) Résultats (figure XXIV)

Les deux neuroleptiques, aux doses utilisées, ne modifient pas la température des animaux traités relativement aux témoins.

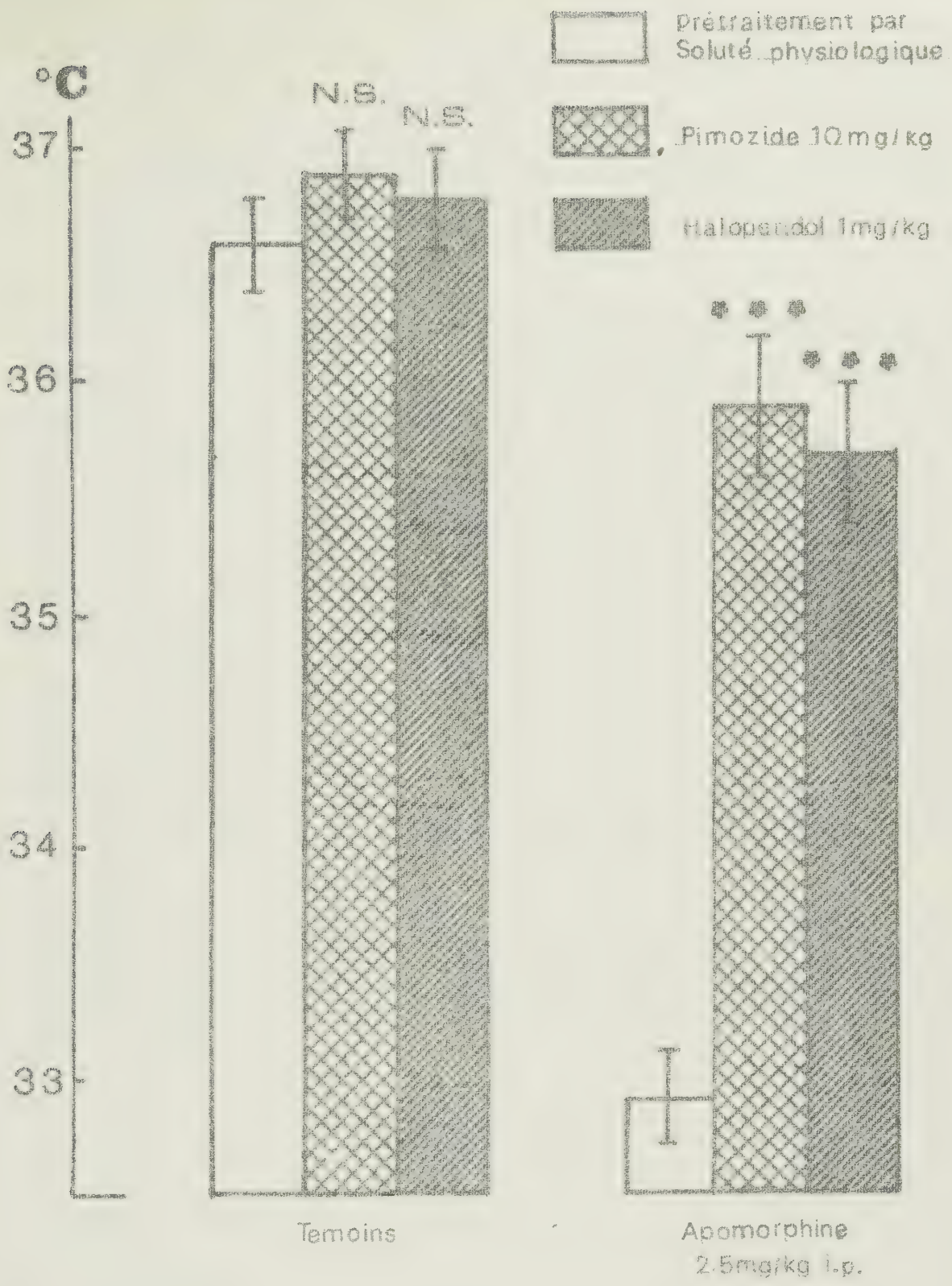


FIGURE XXIV : Effet du pimozide et du halopéridol sur l'hypothermie induite par l'apomorphine chez la souris : le pimozide à la dose de 10 mg/kg ou le halopéridol 1 mg/kg ont été administrés par voie intrapéritonéale 30 mn avant l'injection par la même voie d'apomorphine 2,5 mg/kg. La température moyenne des animaux des différents lots est établie 30 mn après ce deuxième traitement.

M ± SM de 15 essais. La comparaison statistique des moyennes est faite par rapport aux témoins de chaque groupe.

Ils antagonisent par contre, de façon hautement significative, l'hypothermie induite par l'apomorphine.

d) Discussion

L'antagonisme des effets hypothermisants de l'apomorphine chez la Souris, par des neuroleptiques, a été observé aussi par FUXE et SJOQVIST (I972) avec le pimozide et le halopéridol, et par BARNETT et coll. (I972) avec le halopéridol et le spiropéridol.

L'antagonisme des effets hyperthermisants de l'apomorphine chez le Lapin, par le pimozide a été observé par HILL et HORITA (I972).

Ainsi l'apomorphine, agoniste spécifique de certains récepteurs dopaminergiques, produit des modifications de la température qui sont supprimées en particulier par le pimozide, antagoniste spécifique de ce type de récepteurs. On peut donc affirmer la mise en jeu des récepteurs dopaminergiques pour induire ces modifications de la température.

Nous avons voulu vérifier cette déduction avec un autre agoniste direct des récepteurs dopaminergiques. C'est l'objet de l'expérience suivante.

4.4.2 - EFFETS DU HALOPERIDOL ET DU PIMOZIDE SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DU PIRIBEDILE

a) Principe

Cette expérience est très voisine de la précédente. Elle se propose de vérifier l'antagonisme exercé par le blocage des récepteurs dopaminergiques, sur l'action hypothermisante d'un autre

agoniste que l'apomorphine, en la circonstance, le piribédile.

b) Protocole opératoire

Pour la concision de l'exposé nous traitons simultanément de deux expériences pratiquées en fait séparément. L'une consiste à étudier l'effet du pimozide, l'autre du halopéridol sur l'hypothermie induite par le piribédile.

Chaque expérience comporte deux groupes de vingt animaux. Ils reçoivent par voie i. p. au début de l'expérience, après mesure de leur température, soit du soluté physiologique de Na Cl, soit le neuroleptique (halopéridol I mg/kg dans une expérience, pimozide 20 mg/kg dans l'autre). Trente minutes après ce traitement dix animaux de chaque groupe reçoivent par voie i. p. du soluté physiologique de Na Cl et les dix autres du piribédile 50 mg/kg, i. p. La température des animaux est reprise avant ces traitements puis toutes les vingt minutes.

c) Résultats (figure XXV)

Un antagonisme significatif des effets hypothermisants du piribédile est observé après le traitement par le pimozide ou le halopéridol. Cet antagonisme a une expression moins nette que celui observé vis à vis de l'apomorphine. Nous avons préféré, pour cette raison, représenter l'évolution du phénomène pendant toute la durée de l'expérience.

d) Discussion

Dans l'expérience précédente deux agents bloquant les récepteurs dopaminergiques antagonisaient l'action hypothermisante de l'apomorphine. Dans cette expérience l'antagonisme est vérifié vis à vis d'un autre agoniste dopaminergique, le piribédile. Ces similitudes renforcent la conviction d'une intervention de récepteurs dopaminergiques dans les effets hypothermisants développés par ces agents chez la Souris.

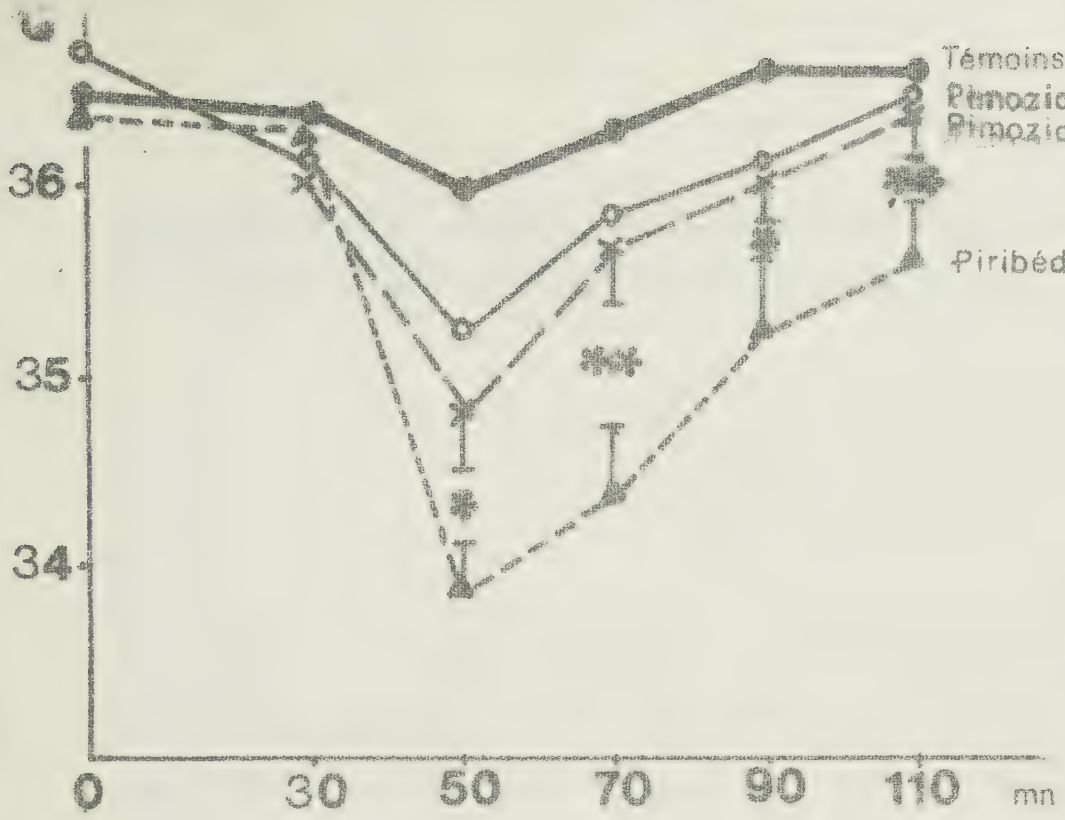


FIGURE XXVa : EFFET DU PIMOZIDE SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DU PIRIBEDILE. M±sm. de IO essais.

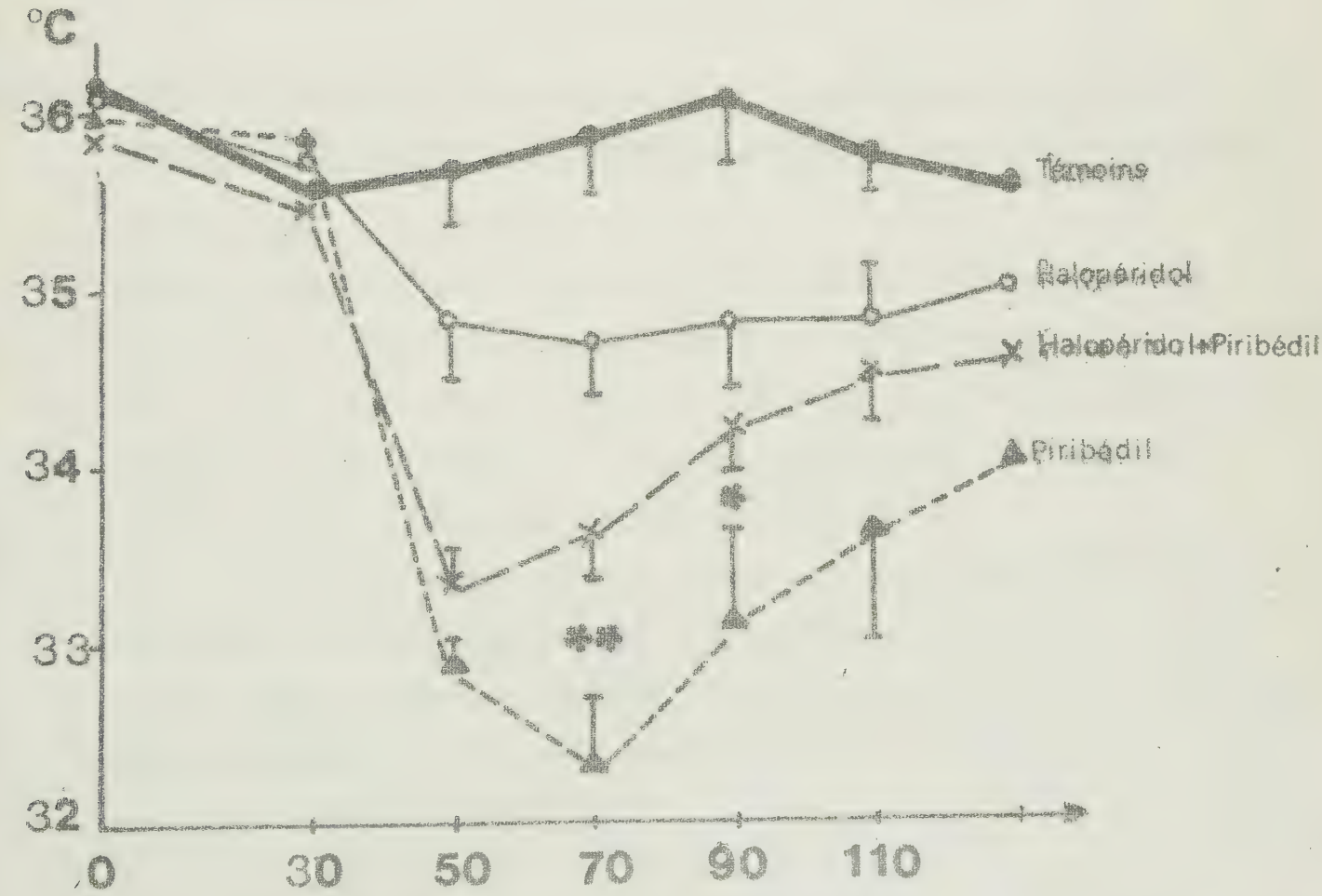


FIGURE XXVb : EFFET DU HALOPERIDOL SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DU PIRIBEDILE. M±sm.de IO essais.

4.5 - ESSAI DE MISE EN EVIDENCE D'UN NEURONE AMINERGIQUE RELAYANT L'EFFET DE LA STIMULATION DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

PRINCIPE : Nous avons recherché l'existence d'un neurone aminergique relayant l'effet de la stimulation des récepteurs dopaminergiques impliqués dans la thermorégulation . Pour ce faire, nous avons essayé d'antagoniser l'effet hypothermisant de la stimulation des récepteurs dopaminergiques, soit par destruction sélective, soit par inhibition de certains neurones, soit enfin par blocage des récepteurs que ces neurones pourraient eux même stimuler.

4.5.1 - EFFET D'UN BLOCAGE DES RECEPTEURS ALPHA.ADRENERGIQUES SUR L'HYPOTHERMIE INDUITE PAR LA STIMULATION DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

a) Principe

Si les récepteurs dopaminergiques, impliqués dans l'action hypothermisante de l'apomorphine, font intervenir un neurone noradrénergique dont le médiateur (NA.) stimule à son tour un récepteur alpha.adrénergique, le blocage de ces derniers récepteurs doit supprimer l'effet de la stimulation de ces premiers.

On a exploré cette hypothèse en recourant à un agent bloquant les récepteurs alphu.adrénergiques : la phénoxybenzamine (cf. supra 4.2.1). Cet antagoniste présente l'avantage de franchir la barrière hématoencéphalique. Il peut donc être actif au niveau central après son administration systémique.

b) Protocole opératoire

On administre par voie intrapéritonéale de l'apomorphine à la dose de 2,5 mg/kg, ou du soluté physiologique de Na Cl à deux groupes de souris ayant reçu trente minutes auparavant par voie intrapéritonéale soit du soluté physiologique, soit de la phénoxybenzamine à la dose de IO mg/kg. La température, mesurée lors du deuxième traitement, est reprise toutes les trente minutes pendant deux heures.

c) Résultats (figure XXVI)

Au lieu d'antagoniser l'effet hypothermisant de l'apomorphine, le prétraitement des animaux par la phénoxybenzamine le potentialise Cette potentialisation est hautement significative tout au long de l'expérience.

d) Discussion

Ces résultats appellent plusieurs déductions. On peut tout d'abord écarter l'hypothèse selon laquelle le récepteur dopaminergique stimulé exerce ses effets par l'intermédiaire d'un neurone noradrénergique stimulant à son tour un récepteur alpha.adrénergique. Le blocage de ce dernier type de récepteur ne supprime pas l'effet observé, mais l'accroit au contraire. Cette observation est importante. Nous dirons plus loin, en effet, qu'une destruction des neurones catécholaminergiques par la 6 hydroxy-dopamine peut supprimer temporairement l'hypothermie induite par l'apomorphine. Ce résultat considéré isolément pouvait être interprété comme la destruction d'un neurone noradrénergique relais. La potentialisation observée après le blocage des récepteurs alpha adrénergiques écarte cette hypothèse.

La potentialisation observée suggère que des mécanismes noradrénergiques pourraient intervenir au contraire dans la lutte contre

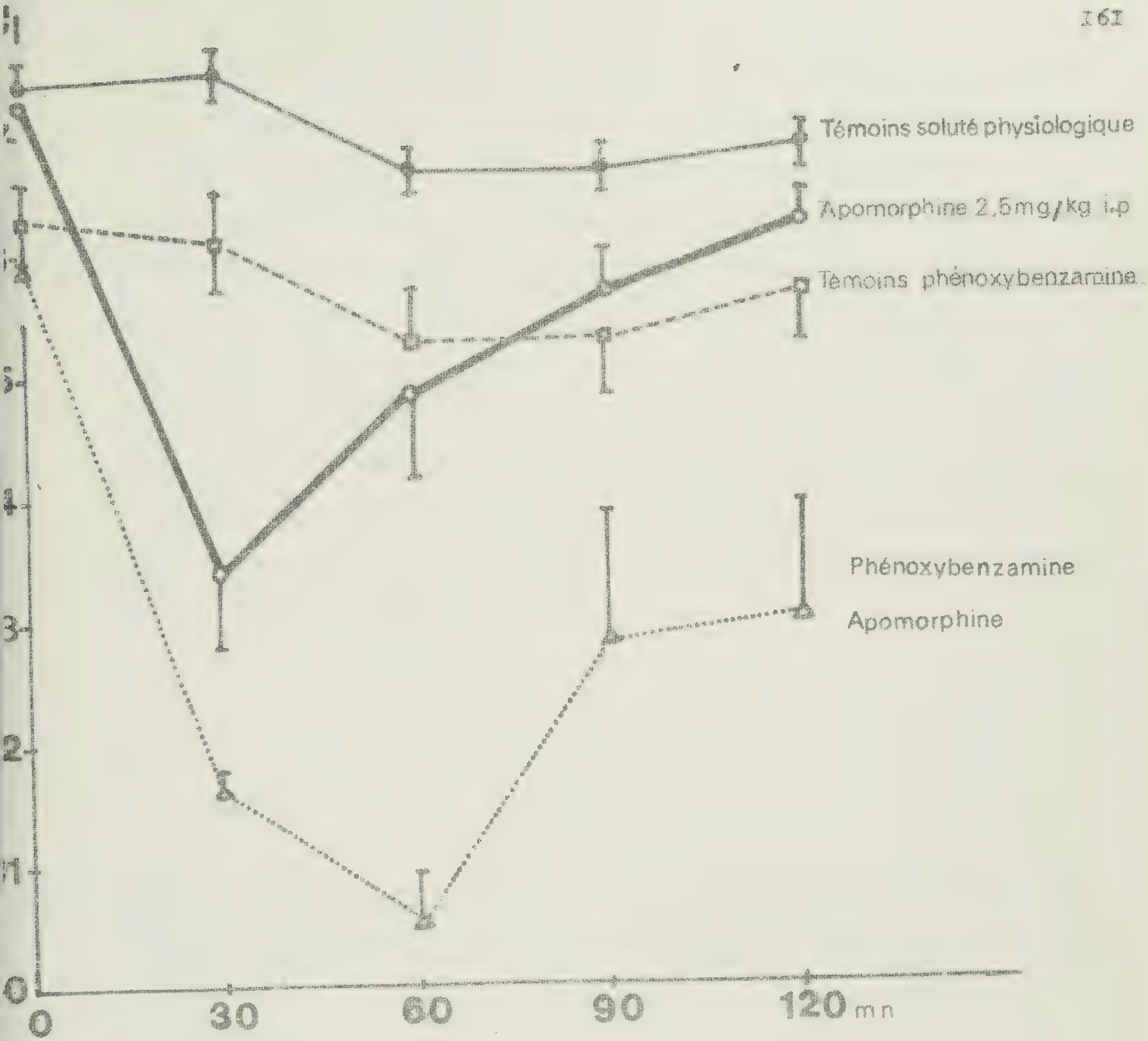


FIGURE XXVI : Effet d un prétraitement par la phénoxybenzamine sur l'action hypothermisante de l'apomorphine.
La phénoxybenzamine a été administrée par voie i.p. à la dose de 10 mg/kg , 30 minutes avant l'administration d'apomorphine 2,5 mg/kg ; i.p. (M±sm. de 10 essais)

l'hypothermie. Le trouble apporté au fonctionnement de ce système noradrénergique antagoniste, rend plus important et plus durable l'effet de la stimulation des récepteurs dopaminergiques.
Rappelons qu'un blocage des récepteurs alpha adrénergiques, opéré par le même antagoniste, nous a permis d'observer une potentialisation des effets hypothermisants de la L-DOPA.. Ce phénomène paraît reconnaître une explication analogue. La charge en L-DOPA. influencerait la température dans deux directions opposées. L'hypothermie observée serait la résultante de l'hypothermie dopaminergique qui l'emporte sur l'hyperthermie noradrénergique. L'antagonisme de la composante noradrénergique rend alors plus intense et plus durable l'effet dopaminergique hypothermisant.

.5.2_ EFFET DU BLOCAGE DES RÉCEPTEURS CHOLINERGIQUES MUSCARINIQUES SUR L'EFFET HYPOTHERMISANT DE LA STIMULATION DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES

a) Principe

Le rôle des neurones cholinergiques dans la thermorégulation a été souligné par divers auteurs (cf. l'introduction). Nous avons exploré l'hypothèse de leur intervention dans l'effet hypothermisant induit par la stimulation des récepteurs dopaminergiques.
L'atropine, antagoniste type de l'ACh. au niveau des récepteurs cholinergiques muscariniques, a été utilisée dans cette étude.
Elle est active au niveau central après administration systémique.
Nous avons étudié l'effet de son administration sur l'hypothermie induite par l'apomorphine, la L-DOPA. ou la desméthémine.

b) Protocole expérimental

L'atropine, à la dose de IO mg/Kg, est administrée par voie i. p. à un groupe de souris tandis qu'un autre groupe reçoit par la même voie du soluté physiologique de chlorure de sodium. Après trente minutes, les animaux de chacun de ces groupes sont injectés à nouveau par voie i. p. soit avec du soluté physiologique, soit avec de l'apomorphine, 2,5 mg/kg, soit avec de la dexamphétamine, 2,5 mg par kg, soit avec de la L-DOPA., IOO mg/kg.

La température des souris est mesurée lors du premier et du second traitement, puis toutes les trente minutes pendant quatre vingt dix minutes.

c) Résultats (Tableau x)

Les effets hypothermisants de l'apomorphine, de la dexamphétamine et de la L-DOPA. ne sont pas influencés par le prétraitement opéré au moyen de l'atropine.

d) Discussion

L'atropine ne modifie pas les effets hypothermisants des agonistes directs ou indirects des récepteurs dopaminergiques. Cette constatation permet d'écarter l'hypothèse d'une stimulation de récepteurs cholinergiques muscariniques consécutive à la stimulation des récepteurs dopaminergiques. Elle est insuffisante cependant pour exclure la mise en jeu d'un neurone cholinergique relayant l'effet de la stimulation dopaminergique. En effet, un neurone cholinergique dont le médiateur (ACh.) stimulerait un récepteur d'un autre type que les récepteurs muscariniques ne verrait pas son activité affectée par l'atropine.

On connait à la périphérie, comme au niveau central, des récepteurs cholinergiques non muscariniques, citons ainsi les récepteurs nicotiniques et les récepteurs particuliers des plaques motrices.

TRAITEMENT \ TEMPS		0	30	60	90	120
sol. physiol.	sol. physiol.	36°6 ± 0°25	36°1 ± 0°20	36°4 ± 0°20	36°0 ± 0°25	36°3 ± 0°30
ATROPINE	sol. physiol.	36°7 ± 0°30	35°9 ± 0°25	36°0 ± 0°25	35°9 ± 0°30	36°1 ± 0°25
sol. physiol.	APOMORPHINE 2,5 mg/kg	36°7 ± 0°20	36°0 ± 0°25	32°4 ± 0°30	34°3 ± 0°40	35°7 ± 0°20
ATROPINE	APOMORPHINE	36°5 ± 0°25	35°8 ± 0°30	32°9 ± 0°35	35°0 ± 0°40	36°1 ± 0°20
sol. physiol.	DEXAMPHETAM.	36°5 ± 0°30	36°0 ± 0°20	34°3 ± 0°40	34°7 ± 0°40	36°0 ± 0°35
ATROPINE	DEXAMPHETAM.	36°7 ± 0°25	36°2 ± 0°30	34°9 ± 0°30	35°4 ± 0°30	36°3 ± 0°30
sol. physiol.	L.DOPA 100 mg/kg	36°6 ± 0°30	36°2 ± 0°20	33°5 ± 0°30	34°8 ± 0°45	35°8 ± 0°40
ATROPINE	L.DOPA.	35°9 ± 0°30	35°9 ± 0°25	34°0 ± 0°35	34°8 ± 0°30	35°8 ± 0°40

TABLEAU X : Effet d'un traitement par l'atropine sur l'hypothermie induite chez la Souris par l'apomorphine, la dexamphétamine, la L. DOPA. Le traitement par l'atropine, 10 mg/kg, i.p. est intervenu au temps 0. Les traitements par l'apomorphine 2,5mg/kg, i.p., par l'amphétamine 2,5mg/kg, i.p. ou par la L. DOPA 100mg/kg, i.p. sont pratiqués à la 30 ième minute. M ± sm de 8 essais.

4.5.3 - EFFET D'UNE EXCLUSION FONCTIONNELLE DES NEURONES SEROTONINERGIQUES SUR L'EFFET HYPOTHERMISANT DE LA STIMULATION DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

Principe

Nous explorons l'hypothèse d'une intervention de neurones sérotoninergiques relayant l'effet de la stimulation des récepteurs dopaminergiques inducteurs d'hypothermie.

L'exclusion fonctionnelle des neurones sérotoninergiques est obtenu de deux façons. L'une consiste à détruire sélectivement les neurones sérotoninergiques par la 5-6 DT., l'autre à interrompre dans ces neurones la biosynthèse de la 5 HT. par la parachlorophénylalanine qui inhibe la tryptophane hydroxylase (Nous avons suivi la même démarche pour préciser le caractère spécifique des traitements par la L-DOPA. ou par l'amphétamine sur les neurones dopaminergiques, cf. 4.I.2.4). On envisage après cette inhibition des neurones sérotoninergiques, l'effet sur la température d'un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques.

4.5.3.1 - EFFET D'UNE DESTRUCTION SELECTIVE DES NEURONES SEROTONINERGIQUES SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'APOMORPHINE

a) Protocole opératoire

On injecte par voie i. c. v. à vingt souris de la 5-6 dihydroxytryptamine créatine sulfate à raison de 60 µg par animal, et à vingt autres du solvant (soluté physiologique - acide ascorbique). Huit jours après on administre par voie i. p. à dix souris de chaque groupe du soluté physiologique et aux dix autres de l'apomorphine à la dose de 1 mg/kg. La température des animaux est mesurée dès avant ce traitement, puis toutes les vingt minutes pendant une heure.

TEMPS / TRAITEMENT		0 mn	20 mn	40 mn	60 mn	90 mn
8 jours avant l'épreuve i.c.v.	lors de l'épreuve i.p.					
solvant	sol.phys.	37°1 ± 0°15	37°0 ± 0°15	36°9 ± 0°20	36°8 ± 0°20	37°0 ± 0°20
5-6 HT.	sol.phys.	36°9 ± 0°15	36°8 ± 0°20	36°9 ± 0°20	36°9 ± 0°20	36°9 ± 0°20
solvant	Apomorph. 1mg/kg	37°3 ± 0°15	34°2 ± 0°55	35°6 ± 0°60	36°7 ± 0°25	
5-6 HT.	"	36°7 0°15	34°2 0°50	35°6 0°30	36°2 0°25	

TABLEAU XI : EFFET D'UN PRETRAITEMENT PAR LA 5-6 DIHYDROXYTRYPTAMINE SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'APOMORPHINE.

La 5-6 HT. créatine sulfate (60 µg, i.c.v.) est injectée 8 jours avant l'apomorphine(1 mg/kg ;i.p.)

M ± sm. de 10 essais.

b) Résultats (tableau XI)

Le traitement effectué par la 5-6 HT. huit jours avant l'administration i. p. d'apomorphine ne modifie pas l'action hypothermisante de cette dernière substance.

.5.3.2 - EFFET DE L'INHIBITION DE LA BIOSYNTHESE DE LA SEROTONINE SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'APOMORPHINE

a) Protocole opératoire

Deux groupes de souris sont traités par voie i. p., l'un par du parachlorophénylalanine_méthyl.ester, 300 mg/kg, l'autre par un soluté de Na Cl (16 ‰), à trois reprises, soit 48, 24 et 6 heures avant l'épreuve. Cette dernière consiste en l'administration par voie i. p. à une moitié des animaux de chaque groupe de soluté physiologique, et à l'autre moitié d'apomorphine 2,5 mg/kg. La température des animaux mesurée juste avant ces traitements est reprise toutes les trente minutes pendant deux heures.

b) Résultats (tableau XII)

Le prétraitement des animaux par la parachlorophénylalanine ne modifie pas l'action hypothermisante de l'apomorphine.

.5.3.3 - DISCUSSION

L'exclusion fonctionnelle des neurones sérotoninergiques, réalisée soit par destruction sélective des neurones, soit par inhibition de la biosynthèse de la 5 HT., ne modifie pas l'action hypothermisante de l'apomorphine. Ce résultat intéresse donc un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques. Une observation semblable a déjà été faite avec deux agonistes indirects de ces récepteurs, la L-DOPA et la dexamphétamine. Des expériences étaient alors entreprises pour exclure une intervention directe de ces agents sur les neurones sérotoninergiques. La persistance de leur action hypothermisante

TRAITEMENT \ TEMPS		0 mn	30 mn	60 mn	90 mn	120 mn
Avant l'épreuve	Lors de l'épreuve					
sol.Nacl	sol.phye.	36°8 ± 0°15	35°4 ± 0°40	35°4 ± 0°35	35°9 ± 0°20	36°2 ± 0°15
p.C.P.A.	sol.phye.	36°2 ± 0°40	35°4 ± 0°50	34°7 ± 0°60	35°5 ± 0°50	35°7 ± 0°60
sol.Nacl	Apomorphine 2,5mg/kg	36°8 ± 0°20	32°0 ± 0°45	34°1 ± 0°75	36°0 ± 0°35	36°2 ± 0°25
p.C.P.A.	"	36°8 ± 0°25	31°7 ± 0°35	34°5 ± 0°50	35°8 ± 0°60	36°1 ± 0°40

TABLEAU XII : EFFET D'UN PRETRAITEMENT PAR LA PARACHLOROPHENYLALANINE SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'APOMORPHINE.

Le p.chlorophenylalanine-methyl-ester est administré à la dose de 300 mg/ kg; i.p., 48, 24 et 6 heures avant l'injection d'apomorphine 2,5 mg/ kg, i.p.

M ± sm de 10 essais.

excluait tout à la fois une intervention directe ou secondaire des neurones sérotoninergiques dans l'effet observé. Ces dernieres expériences avec l'apomorphine confirment que les récepteurs dopaminergiques impliqués dans l'action hypothermisante de ces différents traitements, ne sont pas situés sur un neurone sérotoninergique. Leur stimulation ne requiert pas une médiation sérotoninergique interposée pour induire l'hypothermie caractéristique.

GRABOWSKA et coll. (I973) apportent des arguments à cette conclusion. Ils observent que le méthysergide (un agent bloquant les récepteurs sérotoninergiques) n'antagonise pas l'hypothermie induite par l'apomorphine. Ces auteurs notent cependant que l'apomorphine produit une augmentation du taux cérébral d'un métabolite de la 5 HT., l'acide 5 hydroxy-indol-acétique (5 H. I. A. A.) et que le diéthylamide de l'acide lysergique (L. S. D. 25) en même temps qu'il supprime l'hypothermie s'oppose à l'accroissement du taux de 5 H. I. A. A. produit par l'apomorphine. Ils suggèrent que c'est en s'opposant à la libération de 5 HT. induite par l'apomorphine, que le L. S. D. prévient l'action hypothermisante de cette substance. On remarquera que ce raisonnement repose uniquement sur l'antagonisme exercé par le L. S. D., alors que de nombreux mécanismes d'action ont été décrits pour cet agent. Excepté la déduction faite par ces auteurs, nos résultats et l'absence d'antagonisme par le méthysergide, écartent l'hypothèse d'une médiation sérotoninergique impliquée dans l'effet hypothermisant de la stimulation des récepteurs dopaminergiques.

Chez le Lapin la situation parait tres différente. QUOCK et HORITA (I973) montrent que le traitement par la p. chlorophénylalanine (3 x 200 mg/kg) prévient l'action hyperthermisante de l'apomorphine.

L'administration d'un précurseur de la 5 HT., le 5 hydroxytryptophane (5 H. T. P.), en aval de la tryptophane hydroxylase (l'enzyme inhibée par la p. chlorophénylalanine) restaure l'action hypothermisante de l'apomorphine.

HORITA et QUOCK (1974) notent enfin que l'administration i. c. v. de 5-6 HT. chez le Lapin (90 µg) supprime l'action hyperthermisante de l'apomorphine.

Contrairement à ce que nous observons chez la Souris, l'apomorphine est hyperthermisante chez le Lapin. Les récepteurs dopaminergiques qu'elle stimule pour induire cet effet, ont pour intermédiaire obligé des neurones sérotoninergiques.

1.6 - MODIFICATIONS INDUITES DE LA SENSIBILITE DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES IMPLIQUES DANS LA THERMOREGULATION

PRINCIPE : Les neuroleptiques antagonisent l'action hypothermisante des seuls agonistes directs des récepteurs dopaminergiques, alors qu'ils sont inopérants sur l'hypothermie induite par les agonistes indirects. Cette dissociation laisse entrevoir le caractère particulier des récepteurs dopaminergiques impliqués dans la thermorégulation.

Pour mieux caractériser l'individualité de ces récepteurs parmi les récepteurs dopaminergiques, nous avons entrepris de modifier leur sensibilité. Cette démarche vise à comparer la réponse des récepteurs dopaminergiques, impliqués dans différentes fonctions, aux traitements susceptibles de les désensibiliser ou de les hypersensibiliser.

1.6.1- ESSAI DE DESENSIBILISATION PAR ADMINISTRATION CHRONIQUE D'UN AGONISTE DIRECT

a) Principe

On attend de la stimulation intense et prolongée des récepteurs dopaminergiques, opérée par l'administration fréquente de doses élevées d'un agoniste direct, une désensibilisation de ces récepteurs. Cette désensibilisation peut s'apprécier par une diminution des effets de l'agoniste lors de son administration ultérieure.

b) Protocole opératoire

On injecte par voie s. c., toutes les douze heures, de l'apomorphine à la dose de IO mg/kg, quatre jours consécutifs. Des animaux témoins sont injectés parallèlement avec du soluté physiologique de Na Cl. Le cinquième jour, on étudie chez les animaux des deux groupes l'effet de l'administration i. p. de soluté physiologique ou de doses croissantes d'apomorphine, 0,5, 2,5, I2.5 mg/kg, sur la température des animaux et sur leur activité motrice.

La température des souris est mesurée trente minutes après l'injection.

L'activité motrice est déterminée dans l'actimètre photoélectrique en service. Elle correspond dans notre expérience au nombre moyen de rayons traversés pendant une période de vingt cinq minutes, débutant cinq minutes apres l'injection.

c) Résultats (figure XXVII)

On n'observe pas de différence dans l'activité motrice moyenne des souris recevant du soluté physiologique, qu'elles aient été soumises ou non préalablement à l'intoxication aigüe par l'apomorphine.

Chez les animaux non soumis préalablement antérieurement par l'apomorphine, l'administration de doses croissantes de cette substance par voie i. p. produit sur l'activité motrice une action triphasique. On observe par rapport aux animaux recevant du soluté physiologique :

- une diminution très significative de l'activité motrice induite par la dose 0,5 mg/kg d'apomorphine,
- un retour à la normale, voire dans certaines expériences un accroissement de l'activité motrice à la dose de 2,5 mg/kg d'apomorphine,

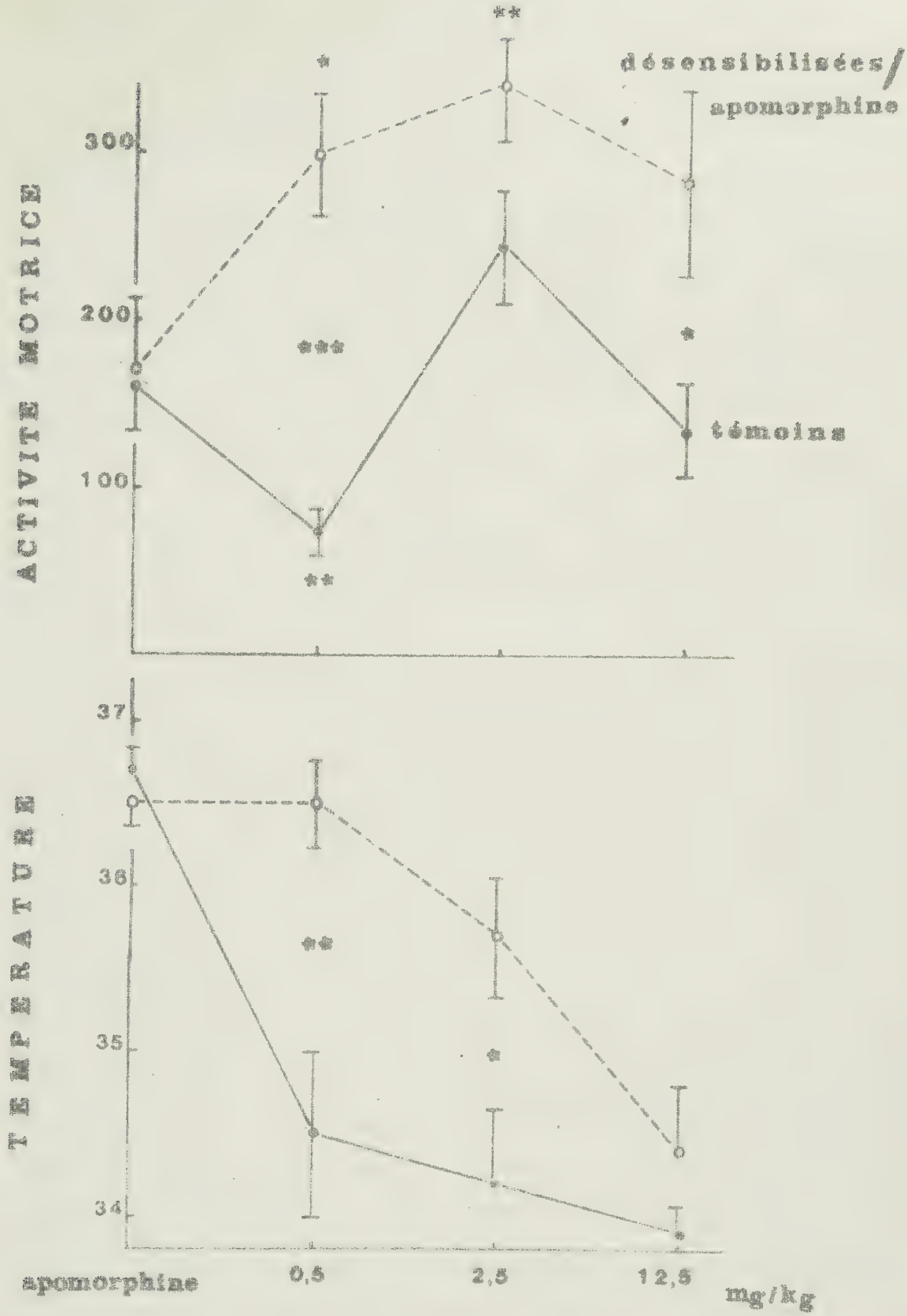


FIGURE XXVII : Effets sur l'activité motrice et la température de doses croissantes d'apomorphine, administrées après un traitement chronique par l'apomorphine ou le soluté physiologique.

- Enfin à I2.5 mg/kg on assiste à nouveau à une baisse de l'activité motrice.

Chez les souris soumises au traitement chronique par l'apomorphine, la courbe de l'activité motrice a une allure différante. Dès la plus faible dose d'apomorphine, 0.5 mg/kg, cet agent exerce un effet excito-moteur alors que chez les témoins il produisait au contraire une baisse de l'activité motrice.

Cet effet excito-moteur est toujours apparent à 2.5 mg/kg.

Enfin à la dose de I2.5 mg/kg, on observe encore par rapport aux témoins, traités par cette même dose, une augmentation signifiactive de l'activité motrice.

Chez les souris soumises au traitement chronique par l'apomorphine, l'action hypothermisante de cet agent est très diminuée. Elle ne réapparait qu'avec des doses élevées . Il faut ainsi une dose 25 fois plus importante d'apomorphine (12.5 mg/kg) pour faire apparaitre une hypothermie équivalente à celle produite chez les témoins par une dose de 0,5 mg/kg.

d) Discussion

La diminution très nette de l'effet hypothermisant de l'apomorphine après son administration chronique, laisse entrevoir la possibilité d'une désensibilisation des récepteurs dopaminergiques impliqués dans cet effet. Avant d'accepter une telle interprétation de nos résultats, il importe d'explorer au moins deux autres éventualités ;

- celle d'une induction d'enzymes métabolisant l'apomorphine
- celle encore d'une adaptation aspécifique améliorant les possibilités de lutte contre les hypothermies, qu'elles que soient leurs origines.

Ce phénomène doit faire l'objet d'investigations complémentaires pour préciser le mécanisme en cause.

L'aspect triphasique de la courbe exprimant l'activité motrice, en fonction de la dose d'apomorphine administrée aux animaux témoins, souligne la complexité de la motricité. Elle paraît être la résultante d'effets contradictoires que peuvent influencer divers récepteurs dopaminergiques. Si à la stimulation de certains de ces récepteurs est attachée une excitation motrice, la stimulation des récepteurs impliqués dans la genèse des stéréotypies ou dans celle de l'hypothermie par exemple, exerce une action opposée. Ces récepteurs peuvent avoir des seuils de stimulation différents. On conçoit dès lors que la résultante de leurs effets puisse être variable selon la dose de l'agoniste.
Si l'on admet l'hypothèse d'une désensibilisation de récepteurs après un traitement chronique par l'apomorphine, cette désensibilisation n'intéresse pas également les récepteurs présidant aux diverses influences qui s'exercent sur l'activité motrice. Les influences qui déprimant l'activité motrice semblent plus facilement affectées que celles qui l'activent.

4.6.2. VITESSE D'INSTALLATION DE LA DESENSIBILISATION AUX EFFETS HYPOTHERMISANTS D'UN AGONISTE DIRECT DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

a) Principe

On opère des administrations régulières et rapprochées d'apomorphine en suivant les variations de la température des animaux ainsi traités, et on la comparant à celle d'animaux témoins.

b) Protocole expérimental

Toutes les quatre vingt dix minutes, on administre par voie s. c., à vingt souris, de l'apomorphine à la dose de 10 mg/kg de poids corporel. Des animaux témoins, en nombre identique, reçoivent simultanément du soluté physiologique par la même voie. On mesure la température des animaux au début de l'expérience, trente minutes après chaque injection et dès avant l'injection suivante.

c) Résultats (figure XXVII)

Dès la quatrième injection, l'effet hypothermisant de l'apomorphine s'avère très diminué. Il disparaît même lors des injections suivantes. La température des animaux traités ne diffère plus significativement de celle des témoins. Il est important de signaler qu'au delà de la quatrième injection, le redressement des animaux contre la paroi de leur cage ainsi que les stéréotypies céphaliques et buccales induites par l'apomorphine persistent et même paraissent accrus.

d) Discussion

L'état de désensibilisation aux effets hypothermisants d'un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques se constitue rapidement. Quelques heures (six dans cette expérience) suffisent à le faire apparaître. La persistance d'autres effets centraux de l'apomorphine écarte l'hypothèse d'une modification intéressant la pharmacocinétique de cette substance. Nous vérifierons néanmoins qu'il ne s'agit pas d'une induction d'enzymes permettant une inactivation accrue de l'apomorphine.

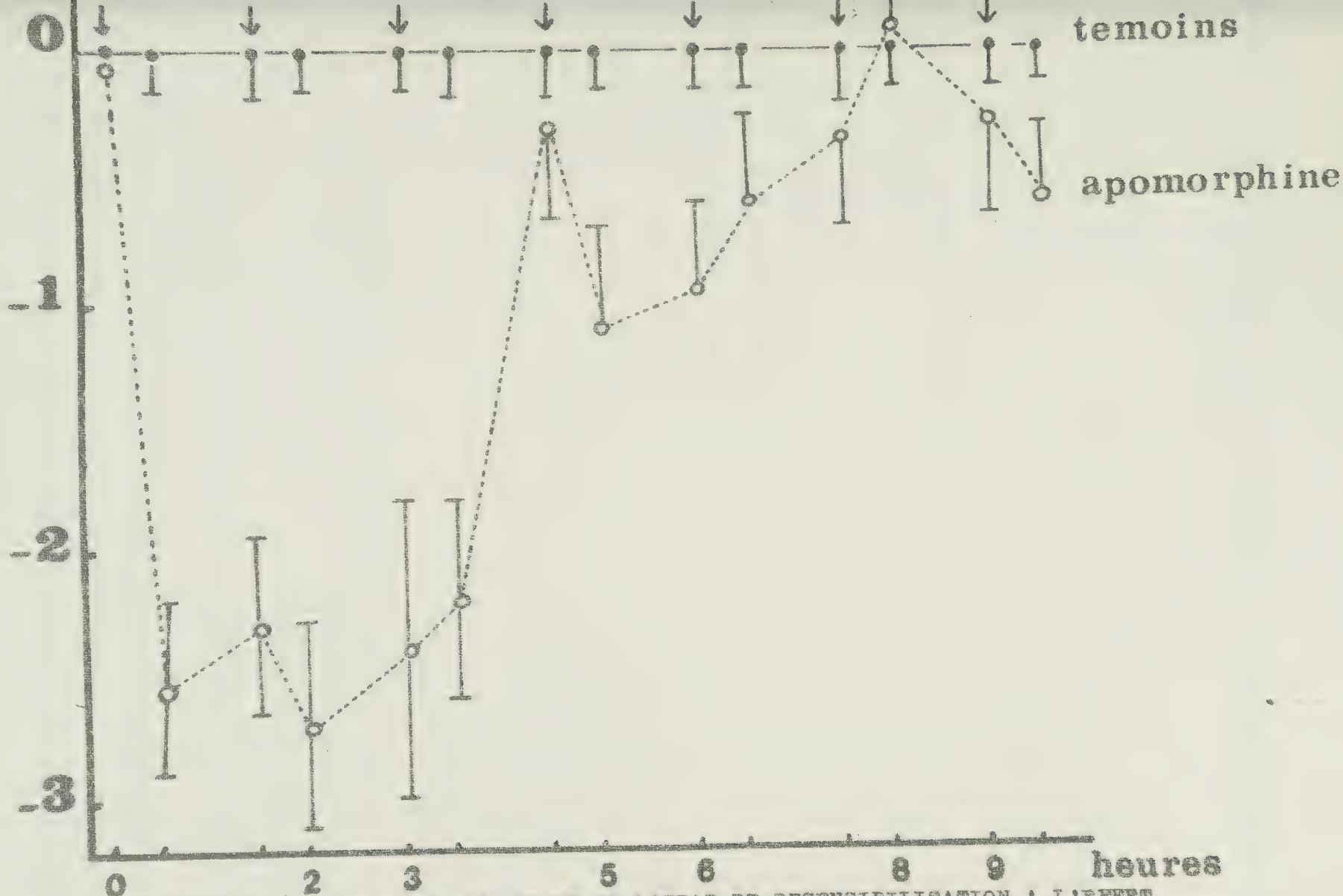


FIGURE XXVIII : DELAI D'INSTALLATION DE L'ETAT DE DESENSIBILISATION A L'EFFET HYPOTHERMISANT DE L'APOMORPHINE.

On a représenté la variation de la température moyenne des animaux traités par rapport aux témoins, aux temps indiqués en abscisse. Chaque flèche correspond à une injection d'apomorphine 10 mg/kg par voie s.c.. M±sm. de 20 essais .

4.6.3. PERSISTANCE DE L'ETAT DE DESENSIBILISATION AUX EFFETS HYPOTHERMISANTS DE L'APOMORPHINE

a) Principe

Chez les souris désensibilisées à l'action hypothermisante de l'apomorphine par l'administration répétée de l'agent, on étudie après des délais variables l'évolution de cet état.

b) Protocole opératoire

Un groupe de cinquante souris est désensibilisé selon le protocole rapide en six injections successives d'apomorphine, 10 mg/kg, s. c., pratiquées à quatre vingt dix minutes d'intervalle. Simultanément, un groupe de cinquante souris témoins reçoit par la même voie du soluté physiologique de Na Cl.

Un, trois, cinq, dix et douze jours après ce traitement on compare l'action hypothermisante de l'apomorphine chez les animaux des deux groupes. Aux jours indiqués, on administre par voie i. p., à dix animaux de chacun des groupes (ils ne sont pas réutilisés ultérieurement) de l'apomorphine à la dose de 2,5 mg et on compare leur température moyenne trente minutes après l'injection.

c) Résultats et discussion (figure XXIX)

Les animaux soumis au traitement chronique par l'apomorphine retrouvent une sensibilité normale à l'action hypothermisante de l'apomorphine (2 mg/kg, i. p.) entre le cinquième et le dixième jour suivant ce traitement.

L'état de désensibilisation aux effets hypothermisants de l'apomorphine apparait de façon très précoce(quelques heures). Sa durée est relativement plus importante puisqu'elle est comprise entre cinq et dix jours. Ces caractéristiques ne sont pas en faveur d'une induction d'enzyme inactivant sur un mode accru l'apomorphine.

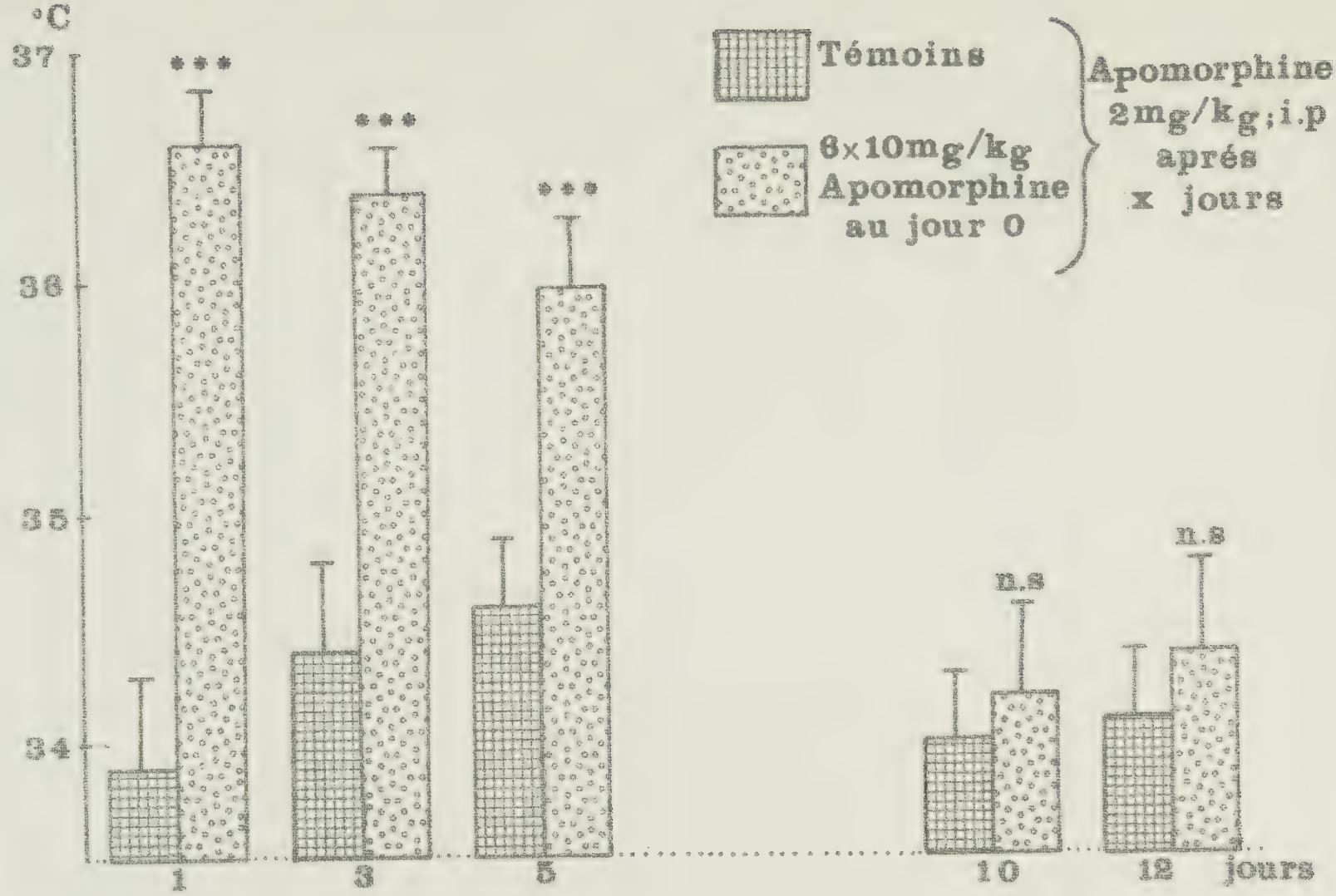


FIGURE XXIX : PERSISTANCE DE L'ETAT DE DESENSIBILISATION A L'EFFET HYPOTHERMISANT DE L'APOMORPHINE. M $\pm$ sm de IO essais.

Les délais d'apparitions de ces phénomènes d'inductions sont généralement moins précoces et surtout beaucoup plus durables.

4.6.4 - RECHERCHE D'UNE INDUCTION D'ENZYMES DU SYSTEME OXYDASIQUE DES MICROSOMES A L'ORIGINE DE LA DESENSIBILISATION AUX EFFETS HYPOTHERMISANTS DE L'APOMORPHINE

a) Principe

Une diminution de l'effet pharmacologique d'une substance au cours de son administration chronique est d'observation fréquente. Parmi les mécanismes en cause, on invoque fréquemment une induction des enzymes qui participent à un système oxydasique, localisé principalement au niveau des microsomes hépatocytaires. Ce système fait intervenir : le cytochrome P.450 (hétéroproteine à groupement prosthétique porphyrinique), une enzyme la cytochrome P 450 réductase (son coenzyme est la flavine adénine dinucléotide), un donateur d'hydrogène (le nicotinamide.adénine.dinucléotide.triphosphate), un facteur thermostable qui serait la phosphatidyl-choline, de l'oxygène moléculaire, enfin le système pourrait comporter des hydroxylases lui conférant une relative spécificité de substrats. Le cytochrome P.450 joue le rôle "d'établi" de la réaction. Il fixe le substrat, ainsi que l'oxygène moléculaire qui sous l'action de la cytochrome P 450 réductase est activé. Il présenterait ainsi à l'hydroxylase hypothétique, dans une disposition optimale, les éléments de la réaction. Les transformations que catalyse ce système sont variées ; citons seulement l'hydroxylation des radicaux aliphatiques ou aromatiques, des N.déalkylations, N.hydroxylations,

N.oxydations ainsi que des désaminations oxydatives. Ce système est inductible ; l'administration renouvellée d'une substance peut accroître l'activité de ce système pour métaboliser la substance elle même (auto-induction) ou d'autres substances parfois très différentes (hétéro-induction). A l'inverse,certains agents peuvent inhiber ce système hydroxylant microsomique. Le plus connu à cet égard est le proadifène = S. K. F. 525 A = chlorhydrate de β.diethylamino.éthyl alphénylpropylacétate, qui réagit avec le cytochrome P.450 pour l'inhiber.

Nous avons étudié si l'inhibition du système hydroxylant microsomique, par le S. K. F. 525 A, est susceptible de faire réapparaître l'action hypothermisante de l'apomorphine chez des animaux désensibilisés.

b) Protocole opératoire

Un groupe de trente souris est désensibilisé aux effets hypothermisants de l'apomorphine par six injections de cette substance à la dose de 10 mg/kg, s. c., pratiquées à quatre vingt dix minutes d'intervalle. Trente souris d'un autre groupe reçoivent simultanément du soluté physiologique. Le lendemain chacun de ces groupes est divisé en trois lots de dix souris chacun.

On administre à un lot de chaque groupe du soluté physiologique, i. p., et trente minutes après à nouveau du soluté physiologique par la même voie.

On administre à un autre lot de chaque groupe du soluté physiologique i. p., et après trente minutes de l'apomorphine, 2 mg/kg, i.p.

Enfin au dernier lot de chaque groupe on injecte du S. K. F. 525 A, à la dose de 15 mg/kg, i. p. et trente minutes après de l'apomorphine, 2 mg/kg, i. p..

A partir du début de l'expérience la température des animaux est mesurée toutes les trente minutes.

c) Résultats et discussion (figure XXX)

Le prétraitement des animaux témoins (i. e. non désensibilisés par l'apomorphine) au moyen du S. K. F. 525 A. ne modifie pas de façon significative l'action hypothermisante de l'apomorphine relativement aux animaux non soumis à ce prétraitement.

Le prétraitement, par le S. K. F. 525 A., des animaux désensibilisés ne fait pas réapparaître chez ceux-ci l'action hypothermisante de l'apomorphine.

L'administration d'un inhibiteur du système oxydasique microsomique ne modifie pas de façon significative l'action hypothermisante de l'apomorphine, tant dans son intensité que dans sa durée. On peut en inférer que ce système ne joue pas un rôle majeur dans l'inactivation de l'apomorphine lors de sa première administration. Cet inhibiteur ne fait pas réapparaître, chez les animaux soumis à un traitement chronique par l'apomorphine, une sensibilité normale à son action hypothermisante.

On peut en conclure que le phénomène de désensibilisation observé ne procède pas d'une induction du système hydroxylant microsomique assurant une inactivation rapide de l'apomorphine. Nous avons déjà indiqué que d'autres effets centraux de l'apomorphine persistent inchangés, voire même accrus, après le traitement chronique par l'agent. On peut donc conclure que ce ne sont pas des modifications pharmacocinétiques qui sont à l'origine de la désensibilisation observée.

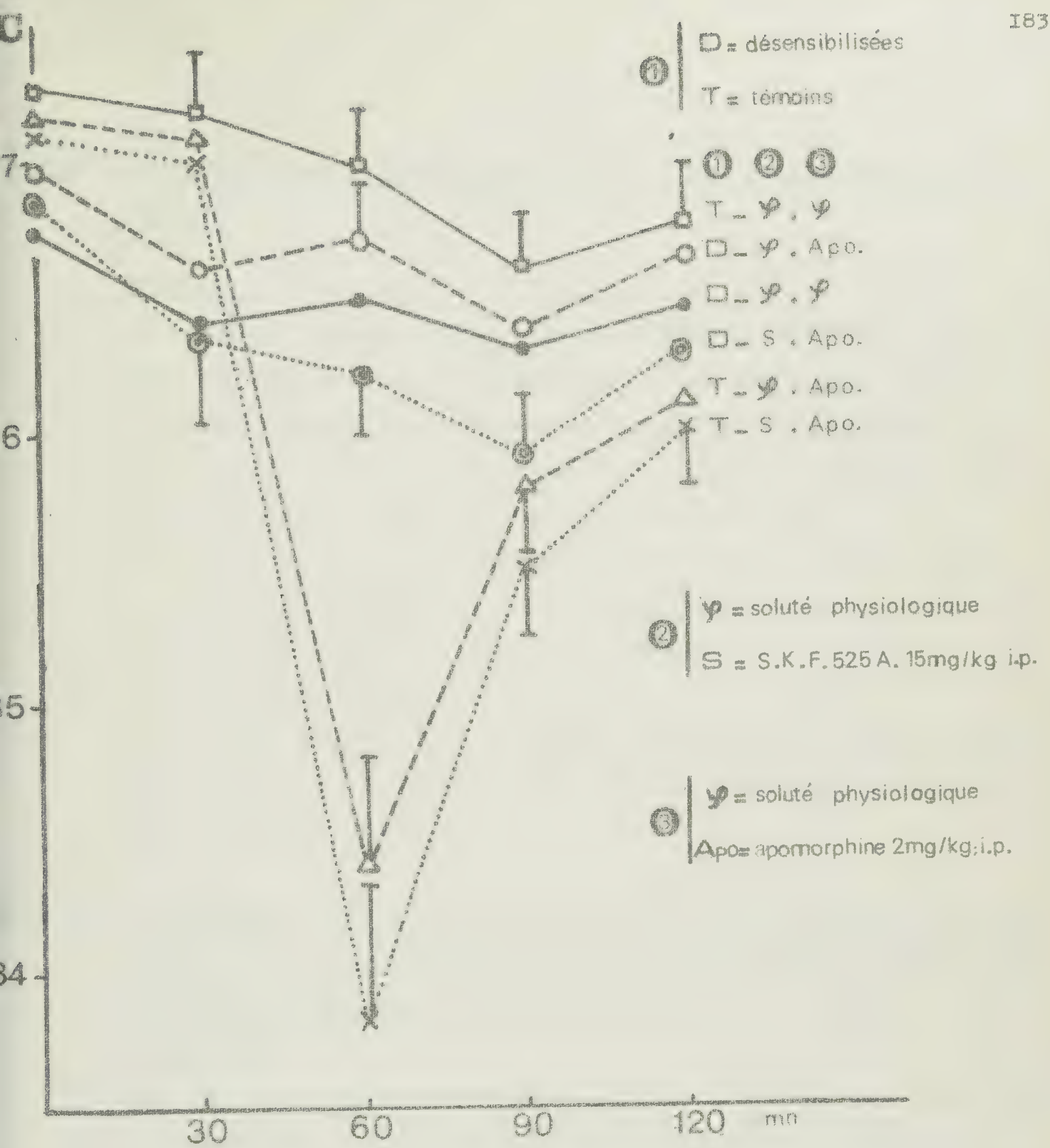


FIGURE XXX : Effet d'un prétraitement par le S.K.F. 525 A sur l'action hypothermisante de l'apomorphine, chez des animaux témoins ou désensibilisés par traitement chronique à l'apomorphine.

La désensibilisation précède l'épreuve de 24 heures; le traitement par le SKF 525 A est pratiqué 30 minutes avant l'injection d'apomorphine.

M ± SM de 10 essais.

4.6.5 - RECHERCHE D'UNE EVENTUELLE ADAPTATION ASPECIFIQUE CONTRE L'HYPOTHERMIE

PRINCIPE :

Au cours de l'administration itérative d'apomorphine, on produit chez l'animal une succession d'épisodes hypothermiques. Ceux-ci pourraient induire des modifications diverses (métaboliques, endocriniennes, etc....) susceptibles d'accroître les possibilités de lutte contre l'effet des agents hypothermisants.

Nous avons exploré cette hypothèse selon deux voies différentes :

- La première recherche si l'action hypothermisante de différentes substances est modifiée chez les animaux devenus insensibles à celle de l'apomorphine.
- La seconde étudie la possibilité d'installation d'un état de désensibilisation en l'absence d'hypothermie lors du traitement chronique par l'apomorphine.

4.6.5.1 - RECHERCHE D'UNE MODIFICATION DE SENSIBILITE A L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE DIFFERENTS AGENTS CHEZ LES ANIMAUX DEVENUS INSENSIBLES A CELLE DE L'APOMORPHINE

a) Principe

Chez des souris devenues, après traitement chronique par l'apomorphine, insensibles à l'action hypothermisante de cette substance, on étudie la modification éventuelle de l'effet hypothermisant d'autres agents. Nous avons retenu comme agents hypothermisants :

- l'oxotrémorine qui est un agoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques, actif tant au niveau central que périphérique,
- La prométhazine qui est un antihistaminique,

- la clonidine qui est un agoniste des récepteurs alpha₂adrénergiques, tant centraux que périphériques.

b) Protocole opératoire

On désensibilise un groupe de souris à l'action hypothermisante de l'apomorphine en pratiquant six injections s. c. de cette substance à la dose de IO mg/kg, à des intervalles réguliers de quatre vingt dix minutes. Un autre groupe de souris reçoit simultanément du soluté physiologique. Vingt quatre heures plus tard, on compare chez les animaux de ces deux groupes l'action hypothermisante de :

l'apomorphine, 2 mg/kg, i. p.

l'oxotrémorine, 0,I5 mg/kg, i. p.

la clonidine, 0,25 mg/kg, i. p.

la prométhazine, IO mg/kg, i. p.

La température des animaux mesurée avant ces traitements est reprise toutes les vingt minutes.

c) Résultats et discussion (tableau XXII)

On compare la variation des moyennes des températures mesurées quarante minutes après les différents traitements pratiqués chez les animaux soumis ou non au traitement chronique par l'apomorphine.

- Les animaux soumis au traitement chronique par l'apomorphine ne sont plus sensibles à l'action hypothermisante de cet agent administré à la dose de 2 mg/kg, i. p.

- Que les animaux soient ou non soumis au traitement chronique par l'apomorphine (c'est à dire, qu'ils soient ou non sensibles aux effets hypothermisants de l'apomorphine) leur sensibilité à l'action hypothermisante de l'oxotrémorine, de la clonidine, ou de la prométhazine est identique.

La désensibilisation à l'action hypothermisante de l'apomorphine, ne s'étend pas à d'autres agents dont l'action hypothermisante

TRAITEMENT	VARIATION DE LA TEMPERATURE (° C) chez les souris		COMPARAISON STATISTIQUE
	DESENSIBILISEES	NON DESENSIBILISEES	
APOMORPHINE 2 mg/kg;i.p.	- 0°30 ± 0°25	-3°20 ± 0°40	P < 0,001 ***
OXOTREMORINE 0,15 mg/kg;i.p.	- 4°10 ± 0°40	-3°80 ± 0°45	N.S.
CLONIDINE 0,25 mg/kg;i.p.	-3°7 ± 0°30	-3°7 ± 0°35	N.S.
PROMETHAZINE 10 mg/kg ;i.p.	-3°5 ± 0°35	-3°0 ± 0°35	N.S.

TABLEAU XIII : Comparaison de l'action hypothermisante de différents agents chez des animaux désensibilisés ou non par administration répétée d'apomorphine (24 h. auparavant) . La variation moyenne des températures est déterminée 40 minutes après les traitements. M ± sm. de 10 essais.

procède d'un autre mécanisme.

On peut en conclure que cette désensibilisation n'est pas une adaptation aspécifique dirigée contre l'hypothermie quelle que soit son étiologie.

I.6.5.2 - ESSAI DE DESENSIBILISATION SANS HYPOTHERMIE SIMULTANEE

a) Principe

On envisage si l'état d'insensibilité relative aux effets hypothermisants de l'apomorphine peut se constituer malgré la prévention de l'hypothermie effectuée lors de l'administration répétée de la substance.

b) Protocole opératoire

On pratique six injections d'apomorphine, IO mg/kg, s. c., à des intervalles réguliers de quatre vingt dix minutes, chez des souris exposées à une température ambiante de 28ºc pour les unes et de I8ºc pour les autres. Des animaux témoins reçoivent simultanément du soluté physiologique. Le lendemain on compare chez ces animaux l'action hypothermisante de l'apomorphine administrée par voie i.p. à la dose de 2,5 mg/kg.

c) Résultats et discussion (tableau XIV)

L'apomorphine à la dose de 2,5 mg/kg i. p., n'est plus hypothermisante chez les animaux traités de façon itérative par l'apomorphine qu'ils soient exposés à une température ambiante de 28ºc ou de I8ºc lors de cette désensibilisation.

Chez les animaux exposés à une température ambiante de 28ºc (température voisine de la neutralité thermique chez la Souris), l'administration itérative d'apomorphine ne produit pas la succession d'épisodes d'hypothermie intense observés chez les animaux ainsi traités à une température ambiante de I8ºc. Cependant l'état de

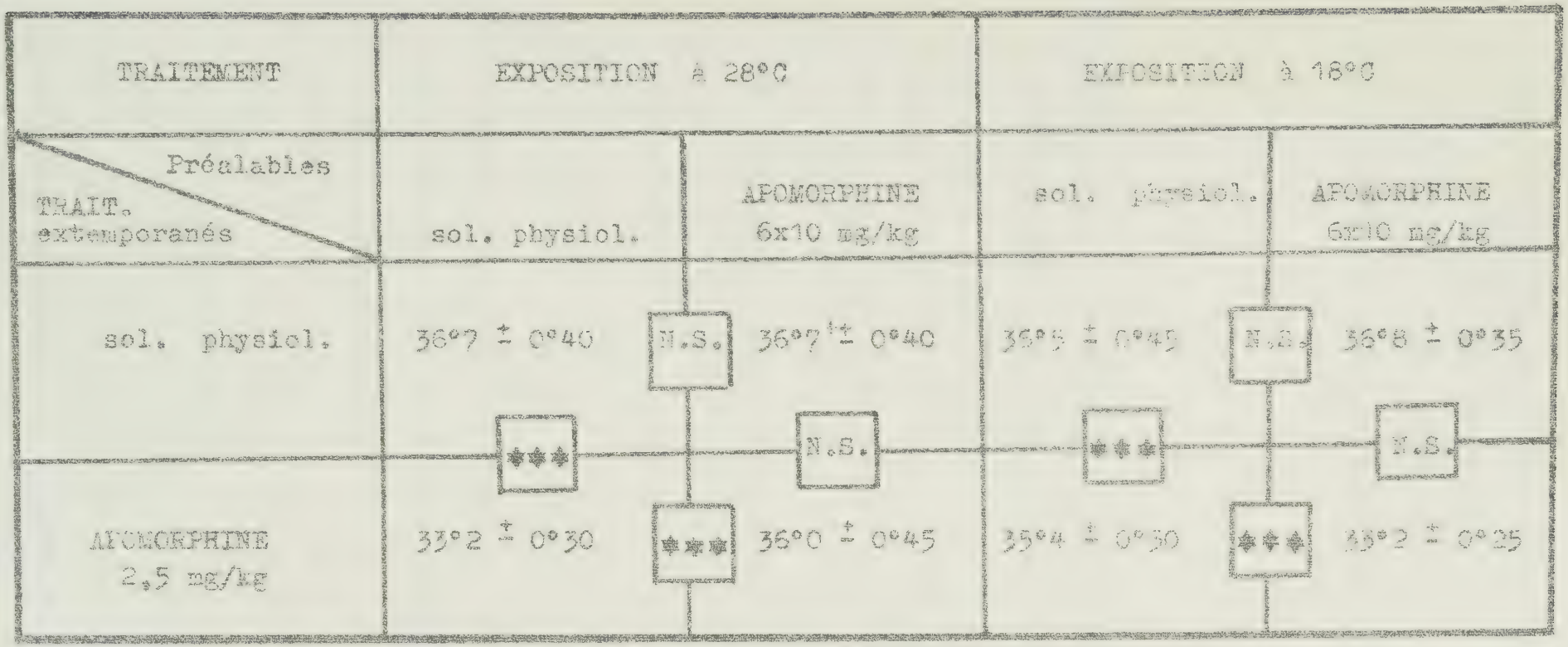


TABLEAU XIV EFFET DE L'ADMINISTRATION D'APOMORPHINE SUR LA TEMPERATURE DE SOURIS SOUMISES AU PREALABLE A UN TRAITEMENT CHRONIQUE PAR CETTE SUBSTANCE, ALORS QU'ELLES ETAIENT EXPOSEES A UNE TEMPERATURE AMBIANTE DE 28 OU 18°C.

Le traitement chronique par l'apomorphine consiste en six injections d'apomorphine (10 mg/kg, s.c., à 90 minutes d'intervalle). L'épreuve est pratiquée 24 heures après ces traitements. La température est mesurée 30 minutes après l'administration de sol. physiol. ou d'apomorphine (2,5 mg/kg; i.p.) . Les résultats des comparaisons statistiques des valeurs moyennes voisines sur le tableau sont indiqués dans les cases chevauchantes.

M ± sm de 6 essais (trait. extemporané " sol. physiol. ")

M ± sm de 10 essais (trait. extemporané " apomorphine " 2,5 mg/kg i.p.)

désensibilisation aux effets hypothermisants de l'apomorphine se constitue de la même façon chez les souris des deux groupes.
On peut conclure que cette désensibilisation n'est pas la conséquence d'une adaptation à des hypothermies intenses et successives.

4.6.6 - MODIFICATION DES EFFETS D'UN AGONISTE DIRECT DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES APRES TRAITEMENT PAR LA 6 HYDROXYDOPAMINE

La 6 OH.DA. administrée par voie i. c. v. est concentrée, par les pompes qui assurent la capture des CA., au sein des neurones catécholaminergiques. Elle entraine alors la destruction de ces neurones. Nous avions étudié l'effet d'un tel traitement sur les actions de l'apomorphine pour rechercher l'existence d'un neurone noradrénergique susceptible de relayer l'effet hypothermisant de la stimulation des récepteurs dopaminergiques. Cependant les résultats obtenus et l'interprétation que nous leur donnons nous amènent à exposer ces expériences dans le présent chapitre (4.6.).

4.6.6.1 - EFFETS PRECOCES D'UN TRAITEMENT PAR LA 6 OH.DA. SUR LES ACTIONS PRODUITES PAR L'APOMORPHINE SUR LA TEMPERATURE ET L'ACTIVITE MOTRICE

a) Protocole opératoire

On injecte par voie i. c. v. à un groupe de souris, de la 6 OH.DA. 50 µg par souris, et à un autre groupe de souris 5 µl par animal du solvant correspondant.
Quarante huit heures après ces injections, on administre par voie i. p. aux souris des deux groupes, soit du soluté physiologique, soit de l'apomorphine à la dose de 0,5 ou de 5 mg/kg.

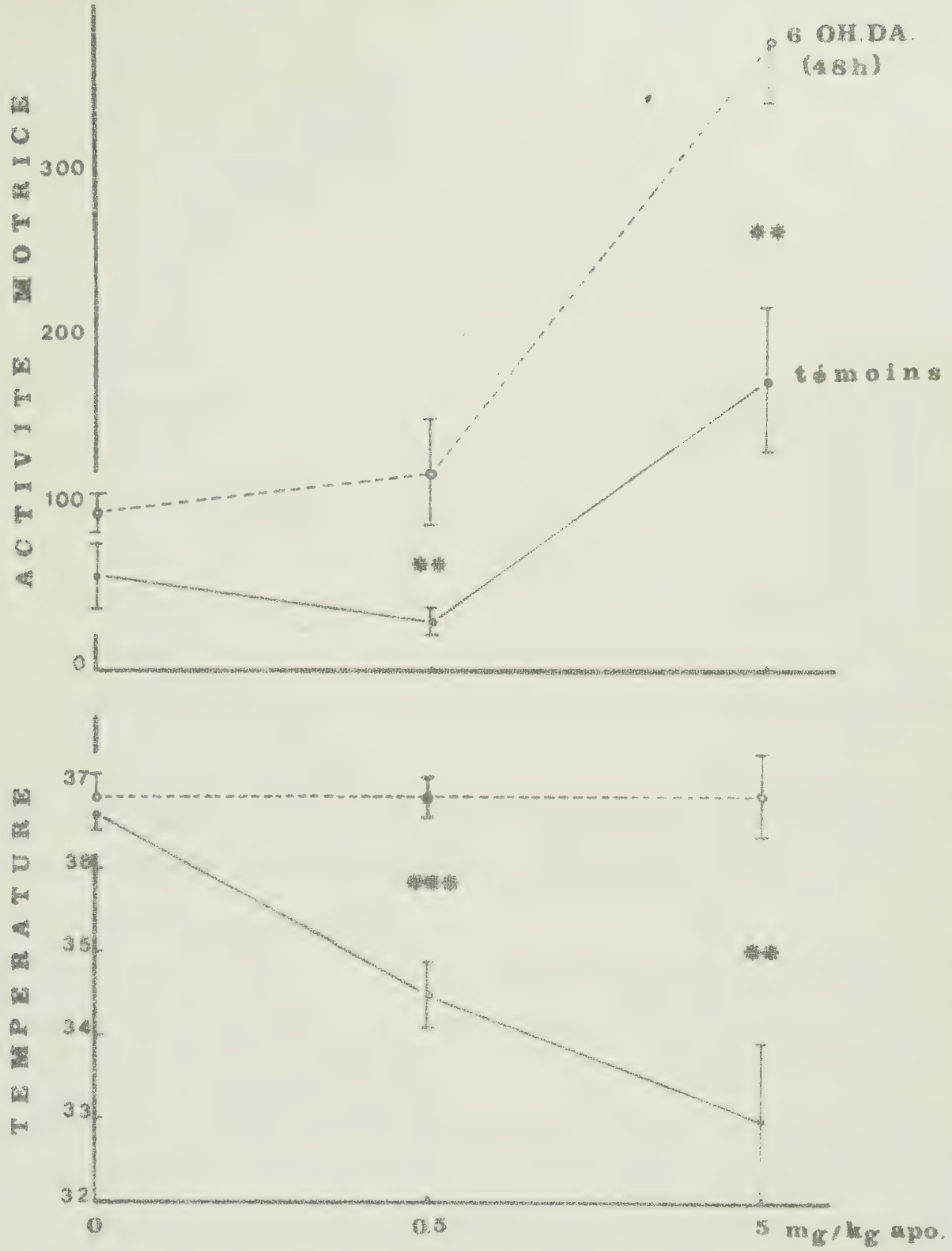


FIGURE XXXI : MODIFICATION DES EFFETS DE L'APOMORPHINE SUR L'ACTIVITE MOTRICE ET LA TEMPERATURE DE LA SOURIS, APRES UN TRAITEMENT PAR LA 6-HYDROXY-DOPAMINE.

48 heures après l'injection i.c.v. de 6.OH-DA. ou du solvant correspondant (50µg ou 5µl/souris) les animaux sont traités (voie i.p.) par de l'apomorphine , aux doses indiquées en abscisse. M±sm. de IO essais.

On prend la température des souris avant ces traitements, on mesure leur activité motrice dans l'actimètre photoélectrique en armoire pendant une période de vingt cinq minutes débutant cinq minutes après l'injection. On reprend la température des animaux à la fin de cette période.

b) Résultats (figure XXXI)

Le prétraitement par la 6 OH.DA. supprime la diminution de l'activité motrice induite par une faible dose d'apomorphine (0,5 mg/kg) et accroit l'effet excitomoteur d'une dose moyenne d'apomorphine (5 mg/kg). Aux deux doses d'apomorphine essayées, l'activité motrice des souris prétraitées par la 6 OH.DA. diffère très significativement de celle des animaux témoins correspondants.

Le prétraitement par la 6 OH.DA. supprime l'hypothermie (observée chez les seuls témoins).

.6.6.2_ DUREE DES MODIFICATIONS INDUITES PAR LE TRAITEMENT PAR LA 6 OH.DA. SUR L'ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'APOMORPHINE

a) Protocole opératoire

On injecte par voie i. c. v. à un groupe de souris de la 6 OH.DA., 50 µg par souris et à un autre groupe de souris, 5 µl par animal du solvant correspondant.

Deux expériences sont pratiquées, l'une deux jours, l'autre huit jours, après ces traitements. Elles utilisent chacune la moitié des animaux des deux groupes. L'expérience consiste en l'administration par voie i. p., aux animaux des deux groupes, soit de soluté physiologique, soit d'apomorphine, I mg/kg.

La température des souris prise au début de l'expérience l'est à nouveau toutes les trente minutes pendant une heure.

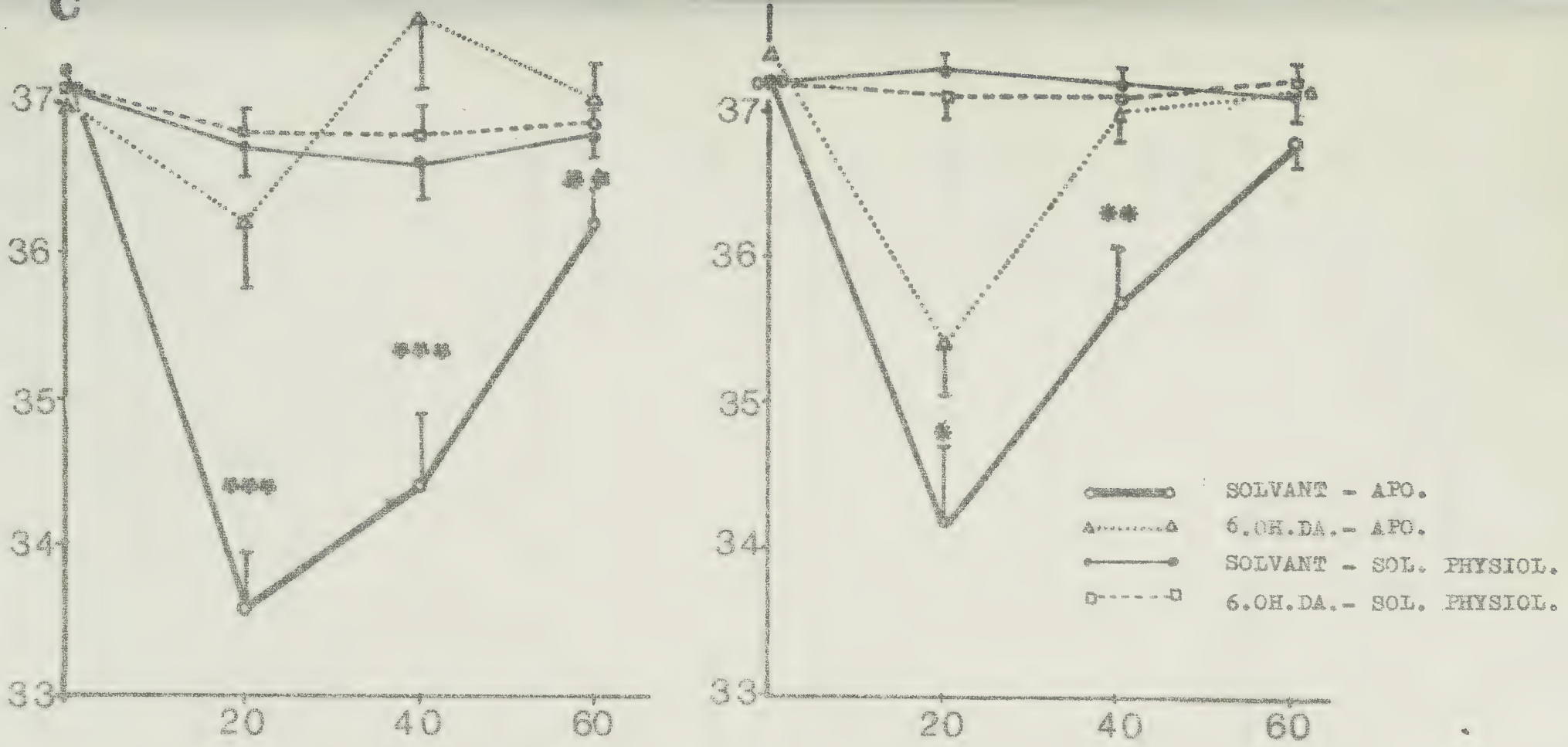


FIGURE XXXII : EFFET DE L'APOMORPHINE SUR LA TEMPERATURE DE LA SOURIS , DEUX JOURS (fig. de gauche) ET HUIT JOURS (fig. de droite) APRES UN TRAITEMENT PAR LA 6-HYDROXY-DOPAMINE .

La 6-hydroxy-dopamine ou le solvant correspondant ont été injectés par voie i.c.v. (50 µg ou 5µl) deux jours ou huit jours avant l'administration par voie i.p. d'apomorphine I mg/kg, ou de soluté physiologique de NaCl 0,20 ml/20g . M±sm. de IO essais

b) Résultats (figure XXXI)

Quarante huit heures après le traitement par la 6 OH.DA. on observe un antagonisme total de l'action hypothermisante de l'apomorphine (I mg/kg).

Un antagonisme encore statistiquement significatif, mais qui n'est plus que très partiel, est observé huit jours après le traitement par la 6 OH.DA..

Au cours d'autres expériences pratiquées selon le même protocole, mais où l'administration de l'apomorphine était pratiquée après des délais plus longs et à une dose moindre (0,5 mg/kg, i. p.) on observe :

a- quinze jours après le traitement par la 6 OH.DA., la réapparition de l'effet hypothermisant de l'apomorphine quantitativement identique à celui développé chez les témoins

b- quarante cinq jours après le traitement par la 6 OH.DA., l'hypothermie induite chez les animaux des deux groupes est toujours d'intensité égale.

I.6.6.3 DISCUSSION

NAKAMURA et THOENEN (1971) ont observé que l'injection i. c. v. de 6 OH.DA. chez le Rat produit une hypothermie. Nous avons vérifié cet effet chez la Souris (cf. méthodologie). Cette hypothermie ne parait pas correspondre à une action directe de la 6 OH.DA.. Elle semble au contraire dûe à une libération des CA.. Ceci est suggéré par sa disparition lors d'administrations ultérieures : la destruction des neurones catécholaminergiques par la 6 OH.DA. ne permet plus à l'effet libérateur de s'exercer. SIMMONS et URETSKY (1970) après déplétion sélective des neurones noradrénergiques constatent une persistance de l'effet hypothermisant de la 6 OH.DA. qui ne

peut plus agir que par l'intermédiaire des neurones dopaminergiques. Ce serait donc par une libération de DA. que la 6 OH.DA. exercerait ses effets hypothermisants (BREESE et HOWARD, 1971). Cette hypothermie est d'apparition précoce et de durée brève. Elle survient en quelques dizaines de minutes et disparait en quelques heures. Elle peut être la conséquence d'une compétition au niveau des systèmes de transport actif de la membrane des neurones dopaminergiques, qui assurent la recapture de la DA.. La concentration synaptique de ce médiateur se trouve ainsi accrue et la stimulation consécutive de certains récepteurs dopaminergiques produit l'hypothermie. Quand la 6 OH.DA. a été concentrée au sein des neurones dopaminergiques, elle produit leur destruction. Cette destruction peut s'accompagner de la libération du médiateur que contiennent ces neurones. Une telle libération de médiateur au cours de la dégénérescence de certains neurones a été observée sur plusieurs modèles expérimentaux :

- LANGER (1966), au décours de la lésion du ganglion cervical supérieur chez le Chat, observe une contraction de la membrane nictitante. Il rapporte cet effet à la libération de NA. consécutive à la destruction des neurones noradrénergiques.
- UNGERSTEDT (1971) vingt quatre heures après la destruction unilatérale des corps cellulaires du faisceau dopaminergique nigro neostriatal, au niveau de la substantia nigra, observe chez les Rats traités par un inhibiteur des mono amine oxydases (I. M. A. O.) une rotation de l'animal dans une direction controlatérale à la lésion. Il interprète ce phénomène comme la conséquence d'une libération de DA. par les neurones lésés. Le médiateur protégé de sa destruction par l'I. M. A. O., en stimulant les récepteurs neostriataux

homolatéraux produit une asymétrie dans les déplacements de l'animal.

- COSTALL et NAYLOR (1972) observent chez le Rat, après lésion bilatérale des corps cellulaires des neurones dopaminergiques présents dans la substantia nigra, la survenue de stéréotypies. Cet effet exprimerait, là encore, une libération de DA. par les neurones lésés.

Ces différents éléments nous permettent de considérer, que de façon précoce et relativement durable, la DA. est présente en concentration élevée au niveau de ses récepteurs d'activité : l'accroissement précoce de sa concentration procéderait d'une compétition au niveau des systèmes de capture de l'amine, l'accroissement tardif serait la conséquence de la libération du médiateur pendant la dégénérescence des neurones.

La stimulation intense et chronique des récepteurs dopaminergiques ainsi produite, peut aboutir à la désensibilisation de certains d'entre eux ; les mêmes sans doute que ceux désensibilisés par l'administration chronique d'un agoniste direct (apomorphine).

Les modifications d'action de l'apomorphine induites soit par l'administration reitérée de cette substance, soit par un traitement par la 6 OH.DA. sont très comparables. C'est par une telle désensibilisation de certains récepteurs dopaminergiques qu'il nous paraît possible de corréler les analogies observées (accroissement de l'activité motrice et suppression de l'action hypothermisante).

Notons encore que cette analogie est soulignée par la durée de la suppression de l'action hypothermisante (cette durée est d'une dizaine de jours).

.6.7_ HYPERSENSIBILITE DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES INDUITE PAR L'ADMINISTRATION CHRONIQUE D'UN ANTAGONISTE

a) Principe

Sur un modèle expérimental particulièrement démonstratif, UNGERSTEDT (I970) a mis en évidence l'hypersensibilité de certains récepteurs dopaminergiques induite par une dénervation chronique, ou par l'entrave apportée à la synthèse ou au stockage neuronal du médiateur. La dénervation chronique réalisée dans l'expérience précédente par administration de 6 OH.DA. n'a pas permis d'observer tardivement (45 jours) une hypersensibilité aux effets hypothermisants de l'apomorphine.

Nous avons entrepris d'hypersensibiliser les récepteurs dopaminergiques impliqués dans la thermorégulation par une autre voie : le blocage chronique de ces récepteurs.

b) Protocole opératoire

Toutes les douze heures, on administre par voie s. c. à un groupe de souris, du halopéridol à des doses décroissant régulièrement de 0,5 mg/kg lors de chaque injection. La dose initiale est de 3 mg/kg. Les doses ultérieures sont donc successivement de 2.5, 2.0, I.5, I,0 et 0.5 mg/kg. Des animaux témoins reçoivent simultanément du soluté physiologique.

Après un intervalle libre de I8 heures, on étudie chez les souris de ces deux groupes, l'effet de l'apomorphine 0,5 mg/kg, i. p., sur l'activité motrice et la température, relativement au traitement par du soluté physiologique. On détermine le nombre moyen de rayons traversés, dans l'actimètre photoélectrique en armoire, au cours d'une période de quinze minutes débutant cinq minutes après le traitement. La température des animaux mesurée au début de l'épreuve est

reprise à l'issue du séjour dans l'actimètre (20ième minute après le traitement).

c) Résultats (tableau XV)

- Il n'apparait pas de différence significative dans l'activité motrice et la température des animaux des deux groupes qui reçoivent le jour de l'épreuve du soluté physiologique, i. p.

- Chez les animaux non soumis au traitement chronique par le halopéridol, l'apomorphine produit une diminution de l'activité motrice (-46 %). Chez ceux soumis à ce traitement, l'apomorphine produit au contraire une augmentation de l'activité motrice.

La comparaison de l'activité motrice des souris des deux groupes révèle une différence hautement significative.

- L'effet hypothermisant de l'apomorphine est enfin très significativement accru chez les animaux soumis au prétraitement chronique par le halopéridol.

d) Discussion

Le protocole d'administration du neuroleptique, bloquant les récepteurs dopaminergiques, répond à plusieurs exigences :

- le choix du neuroleptique s'est porté sur le halopéridol en raison de son activité à la fois intense et brève,

- l'administration de doses décroissantes successives permet, par la dose initiale importante (3 mg/kg), un blocage efficace des récepteurs, par les administrations ultérieures du neuroleptique un maintien de ce blocage,

- la décroissance des doses et l'intervalle libre de dix huit heures avant l'épreuve doivent permettre une élimination aussi complète que possible de l'antagoniste. On doit éviter, en effet, que la rémanence de l'antagoniste ne vienne masquer les effets de l'agoniste.

	Variation de température (°c)	variation de l'activité motrice (%)
témoins	_ 1°4 ± 0°25	_ 46 ± 10
haloperidol chronique	_ 2°5 ± 0°30 **	+ 43 ± 21 ***

TABLEAU XV : Comparaison de l'activité motrice et de la température chez des animaux traités par l'apomorphine ,0,5 mg/kg ;i.p. et soumis ou non à un traitement chronique préalable par le halopéridol.

L'activité motrice est mesurée entre 5 et 20 minutes après l'injection d'apomorphine,la température à la 20 ième minute.

M ± sm de 10 essais.

Il ressort de ces résultats que le traitement chronique par un neuroleptique, bloquant les récepteurs dopaminergiques, permet d'accroître l'effet hypothermisant d'un agoniste direct de ces récepteurs et d'inverser la dépression motrice en une action excito-motrice.

Ces modifications pourraient exprimer une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques consécutive à leur blocage chronique. Cette hypersensibilité intéresse les récepteurs impliqués dans la thermorégulation et ceux mis en jeu dans l'activité motrice. L'excitation motrice se manifeste malgré l'intensification des effets hypothermisants.

TARSY et BALDESSARINI (1973) ont pu observer, après un traitement chronique par un autre neuroleptique, la chlorpromazine, un accroissement des stéréotypies induites par l'apomorphine chez le Rat. Cette hypersensibilité a pu être obtenue encore par une inhibition prolongée de la synthèse ou du stockage de la DA. dans les neurones. Au total, les récepteurs dopaminergiques impliqués dans la thermorégulation pourraient être hypersensibilisés.

Si la dénervation réalisée par la 6 OH.DA. n'a pas permis d'observer une telle hypersensibilisation, c'est peut-être en raison de l'imbrication de phénomènes contradictoires au niveau de ces récepteurs. On peut imaginer qu'à la désensibilisation initiale, ferait suite le développement d'un processus d'hypersensibilisation masqué par le phénomène précédent, puis interrompu par une "repousse" plus tardive de terminaisons dopaminergiques à partir de neurones ayant survécu à la 6 OH.DA..

4.7 — DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

La discussion de l'ensemble de nos résultats va envisager successivement les arguments qui précisent : l'existence de neurones dopaminergiques intervenant dans la thermorégulation, les caractéristiques des récepteurs mis en jeu à cet effet, enfin la finalité de ce système.

4.7.1. EXISTENCE DE NEURONES DOPAMINERGIQUES CENTRAUX INTERVENANT DANS LA THERMOREGULATION

La localisation de ces neurones hypothétiques étant évidemment inconnue, nous avons eu recours, pour les stimuler, à des traitements susceptibles d'interférer avec leur fonction, là où ils se trouvent. Cette démarche utilise des traitements dont la spécificité dopaminergique présente des incertitudes. Pour pallier ces incertitudes, nous nous sommes attachés à multiplier les directions d'atteinte de ce système, et à préciser la spécificité des effets observés. On procède habituellement en trois temps successifs : on vérifie l'origine centrale de l'effet observé, on envisage ses modifications éventuelles après destruction ou inhibition de certains types de neurones aminergiques centraux, on étudie enfin l'incidence du blocage de divers types de récepteurs aminergiques sur cet effet.

a) Nos résultats intéressent tout d'abord l'effet de la L-DOPA.. L'injection i. p. de l'acide aminé, précurseur immédiat de la DA., est suivie d'une hypothermie qui parait en rapport avec l'accroissement du taux de la DA. centrale. Cette corrélation nous parait justifiée par divers éléments que nous allons analyser. Nous avons déjà rappelé que si la DOPA. décarboxylase est une enzyme non limi-

tante et ubiquitaire, la dopamine-béta-hydroxylase est par contre une enzyme limitante, caractéristique au niveau cérébral des neurones noradrénergiques. Nous avons observé que l'intensité de l'hypothermie induite par la L-DOPA. s'accroit avec la dose administrée surtout lorsqu'on y associe un inhibiteur de la DOPA. décarboxylase (RO.4.4602) à des doses où il n'est actif que sur l'enzyme périphérique. Ainsi deux circonstances propres à accroître la disponibilité centrale de la DOPA. accroissent son activité hypothermisante. On peut exclure une origine périphérique de l'effet de la DOPA., dépendant de sa transformation en CA..

La suggestion du déterminisme central de l'effet hypothermisant est renforcée par une publication récente de REICHENBERG et VETULANI (1973).Ces auteurs ont montré que l'administration i.c.v. de L-DOPA.,induit chez le Rat une hypothermie.Nous n'avons pas pratiqué chez la Souris une administration de DOPA. par voie i. c. v. en raison de l'insolubilité de cette substance et de la nécessité de recourir à un pH très différent du liquide céphalo-rachidien pour obtenir cette solubilisation.

Diverses publications laissent entrevoir la possibilité d'une intervention de la sérotonine dans les effets produits par l'administration de L-DOPA..

EVERETT et BORCHERDING (1970) observent chez la Souris après un traitement par la L-DOPA. une déplétion marquée de la 5 HT. cérébrale. BUTCHER et ENGEL (1969) chez le Rat, en associant à la DOPA. du RO.4.4602 font état d'une semblable baisse de la 5 HT..

Il semble que la DOPA., quand elle est en concentration importante, puisse être captée par les neurones sérotoninergiques et décarboxylée en DA. qui entrainerait par déplacement, une libération de 5 HT. NG et coll. (1971).

A l'appui d'une intervention de la 5 HT. dans l'hypothermie induite par la DOPA., MAJ et PAWLOWSKI (1973) ont observé simultanément au traitement par la L-DOPA. un accroissement notable de la concentration en 5 H. I. A. A. (acide 5.hydroxy.indol.acétique, métabolite de la 5 HT.) et ont antagonisé partiellement son action hypothermisante par un prétraitement avec de la p. chlorophénylalanine (inhibiteur de la tryptophane hydroxylase, enzyme limitante de la biosynthèse de la 5 HT.).

Divers arguments nous incitant à écarter chez la Souris une corrélation entre l'hypothermie induite par la DOPA. et une libération de 5 HT..

Il n'est d'abord pas avéré que la 5 HT. endogène soit chez le Rat ou la Souris un médiateur hypothermisant. Certes, des injections i. c. v. de 5 HT. produisent chez les rats et souris une hypothermie, comme l'ont montré FELDBERG et LOTTI (1967), MYERS et YAKSH (1968), BRUINVELS (1970), JACOB et coll. (1971), BRITTAIN et HANDLEY (1967). Néanmoins, il apparait que la libération de la 5 HT. endogène produite par la stimulation du raphé médian mésencéphalique, est suivie d'une hyperthermie chez le Rat (SHEARD et AGHAJANIAN, 1967); la nature dopaminergique de cette hyperthermie est attestée par l'accroissement de la vitesse de renouvellement de la 5 HT. et par l'antagonisme exercé par la p. chlorophénylalanine.

Si MAJ et PAWLOWSKI ont pu antagoniser partiellement chez le Rat l'hypothermie induite par la L-DOPA. (100 mg/kg, i. p.) associée au RO.4.4602 (25 mg/kg) au moyen d'un prétraitement effectué par la p. chlorophénylalanine (320 mg/kg, 72 heures auparavant), nous n'avons pu, chez la Souris, malgré un triple prétraitement par la p. chlorophénylalanine, antagoniser l'hypothermie induite par la DOPA.; nous l'avons même potentialisée.

Nous n'avons pas d'avantage antagonisé l'hypothermie induite par la DOPA. après une destruction sélective de neurones sérotoninergiques centraux par la 5-6 HT.

Enfin, et surtout, la destruction des neurones catécholaminergiques centraux par la 6 OH.DA. nous a permis de supprimer l'effet de la DOPA.. Nous pouvons en déduire que l'hypothermie induite par la L-DOPA. a une origine centrale. Ce n'est pas un effet direct et propre de l'acide aminé. Il requiert sa transformation par les neurones catécholaminergiques centraux. Il est donc le fait de la DA. ou de la NA. dont il permet la synthèse.

EVERETT et BURCHERDING (I970) ont montré, que l'administration de DOPA. (i. p.) chez la Souris, à des doses de I00 à 400 mg/kg (celles que nous avons retenu pour notre expérimentation) produit trente minutes après, un accroissement de 300 à I200 % de la DA. cérébrale, tandis que le taux de NA. est inchangé.

BUTCHER et ENGEL (I969) chez le Rat, avec des doses de I00 et 200 mg par kg de DOPA. observent des augmentations du taux de DA. respectivement de 50 et 300 %, augmentations qui redoublent par l'adjonction à la DOPA. de RO.4.4602, tandis que le taux de NA. pendant ce temps est stable ou même diminué. PLETSCHER et BARTHOLINI (I97I) ont rapporté que, lors du traitement par la DOPA., les métabolites de la DA. sont très accrus tandis que ceux de la NA. sont peu modifiés.

Ces données, qui s'expliquent par le caractère non limitant de la DOPA. décarboxylase par opposition à celui de la dopamine-béta-hydroxylase, montrent que la charge en DOPA. profite beaucoup plus à la synthèse de la DA. qu'à celle de la NA. L'accroissement des doses de DOPA. associées au RO.4.4602 s'accompagne d'une intensification de l'effet hypothermisant comme s'intensifie la synthèse

de DA.. Ceci nous paraît un premier argument en faveur d'un déterminisme dopaminergique, relativement à un déterminisme noradrénergique.

Nous avons observé encore, qu'un inhibiteur de la dopamine-béta-hydroxylase, actif au niveau central, l'acide fusarique était hypothermisant. On trouve dans la littérature d'autres observations comparables. BARNETT et TABER (1968) ont indiqué l'action hypothermisante du diethyl-dithiocarbamate, inhibiteur de la dopamine béta hydroxylase par complexation de l'ion cuivrique. ROMMELSPACHER et coll. (1972) ont observé la même action avec le disulfiram qui possède le même mécanisme d'action. On peut certes voir dans l'hypothermie induite par ces agents la traduction du trouble qu'ils apportent au métabolisme des CA. périphériques. On ne peut cependant écarter une relation possible avec l'accroissement de la DA. et la baisse de la NA. centrale qu'ils produisent.

Nous avons montré encore, que l'entrave apportée à la transformation de la DA. en NA., au moyen de l'acide fusarique, loin de supprimer l'hypothermie induite par la DOPA. la potentialise au contraire. Un tel traitement doit être susceptible de majorer l'accroissement de la DA. centrale en diminuant la concentration de NA..

Nous avons observé enfin, que le blocage des récepteurs alpha adrénergiques, par un agent actif au niveau central : la phénoxybenzamine, n'antagonise pas l'effet hypothermisant de la DOPA., mais au contraire l'accroît.

Nous rappellerons pour terminer, que le sens de l'effet de la NA. dans la thermorégulation comporte des incertitudes chez le Rat et la Souris.

Certains auteurs tels FELDBERG et LOTTI (1967), MYERS et YAKSH (1968

ont observé que l'injection de faibles doses de NA. i. c. v. chez le Rat étaient suivies d'hyperthermie. BRUINVELS (1970) chez le même animal montre, par voie intracisternale, que si les faibles doses de NA. sont hypothermisantes, il faut par contre des doses élevées pour faire apparaître une hyperthermie.
REICHENBERG et VETULANI (1973) rapportent l'hyperthermie qui fait suite à l'hypothermie induite par la DOPA., i. c. v., chez les rats traités par un inhibiteur des mono-amine-oxydases, à un effet de la NA.. Cette hyperthermie est en effet antagonisée par la phénoxybenzamine.

b) Les résultats obtenus avec l'amphétamine concordent bien avec les précédents. L'hypothermie qu'induit cet agent à faible dose (i. p.) est d'origine centrale comme le suggère la similitude de l'effet obtenu par administration i. c. v. de la substance. Cette hypothermie met en jeu des neurones catécholaminergiques, car elle est supprimée par leur destruction opérée par la 6 OH.DA. Cette hypothermie ne paraît pas dépendante des neurones sérotoninergiques puisqu'elle persiste à leur inhibition par la p. chlorophénylalanine ainsi qu'à leur destruction par la 5-6 HT.
L'amphétamine, enfin, ne semble pas devoir ses effets hypothermisants à la NA. puisque le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques centraux par la phénoxybenzamine ne l'antagonise pas. Les résultats de YEHUDA et WURTMAN (1972) viennent à l'appui de nos déductions. Ces auteurs ont observé que chez le Rat exposé à une température de + 4°c, l'amphétamine à dose élevée produit une hypothermie, tandis qu'à des températures ambiantes supérieures ou égales à 20°c, ces doses seraient hyperthermisantes. Cette basse température ambiante aurait donc pour effet d'effacer la composante hyperthermisante

noradrénergique périphérique et de sensibiliser l'animal aux influences hypothermisantes. L'hypothermie qu'observent dans ces conditions les auteurs leur parait un effet dopaminergique au vu en particulier : de sa disparition après 6 OH.DA., i. c. v., ou de son antagonisme par les neuroleptiques. Ils écartent l'hypothèse d'un effet noradrénergique de par l'impossibilité d'antagoniser cette hypothermie par des adrénolytiques alpha (phénoxybenzamine) ou béta (propranolol). Ils excluent un phénomène sérotoninergique par l'absence de modification de l'effet sous l'influence : d'un bloquant des récepteurs sérotoninergiques (méthysergide), d'un dépléteur de la 5 HT. cérébrale (p. chloramphétamine), d'un prétraitement par un agent détruisant les neurones sérotoninergiques (5-6 HT.).

L'hypothermie que nous avons observé avec la dexamphétamine est modérée. Il semble que dès les faibles doses de cet agent se manifestent des effets périphériques opposés aux effets hypothermisants centraux. Une expérience en tous cas le suggère. On a associé à l'apomorphine administrée à dose très hypothermisante (2,5 mg/kg, i. p.) de la dexamphétamine (2,5 mg/kg. i. p., dose hypothermisante mais de faible intensité. L'hypothermie résultante n'additionne pas les deux effets individuels. Au contraire, elle limite l'hypothermie induite par l'apomorphine et l'amphétamine, au niveau de celle développée par la seule amphétamine (d'intensité moitié moindre environ que celle de l'apomorphine seule). Notons enfin qu'aux doses où l'amphétamine est hypothermisante, ne se manifestent pas encore les effets excito-moteurs ni les stéréotypies caractéristiques de cet agent.

c) Nous avons utilisé aussi l'amantadine. Cette substance produirait

une libération de DA. préférentiellement à celle de NA.. Elle serait à cet égard plus sélective que l'amphétamine. Elle n'induit, quelle que soit l'importance de la dose essayée, qu'une action hypothermisante (les fortes doses, à la différence de l'amphétamine, ne sont pas hyperthermisantes). Si nous n'avons pu antagoniser cette action par le pimozide, rappelons que DAVIES et REDFERN (1973) auraient obtenu un antagonisme partiel en recourant au halopéridol.

Au total, les différentes tentatives de stimulation des neurones dopaminergiques, par des traitements [illegible] par leur intermédiaire d'accroitre la concentration synaptique de DA., produisent des effets hypothermisants. La spécificité dopaminergique de ces hypothermies parait dans la plupart des cas bien établie.

7.2 CARACTERISTIQUES DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES A FONCTION THERMOREGULATRICE

L'étude des récepteurs impliqués dans l'hypothermie développée sous l'influence des traitements précédents a été poursuivie par divers moyens. Nous avons successivement : opéré leur stimulation par des agonistes directs, précisé la spécificité de cette stimulation par des antagonistes, essayé d'antagoniser par des neuroleptiques l'effet des agonistes indirects, tenté de mettre en évidence un neurone aminergique porteur de ces récepteurs ou relayant moins directement l'effet de leur stimulation, modifié enfin leur sensibilité.

a) Nous avons étudié l'effet sur la température d'agonistes directs de certains récepteurs dopaminergiques centraux. L'apomorphine mani-

feste une puissante activité hypothermisante. Nos résultats vérifient les observations de BARNETT et TABER (1972) et de FUXE et SJOQVIST (1972). nous avons montré par administration i. c. v. de faibles doses de cette substance que l'effet avait une commande centrale. Le déterminisme dopaminergique de cet effet est vérifié par l'antagonisme obtenu par deux neuroleptiques bloquant les récepteurs dopaminergiques (halopéridol et pimozide). Le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques centraux par la phénoxybenzamine, loin d'antagoniser l'action hypothermisante de l'apomorphine, l'accroit au contraire.

Un autre agent stimulant de façon directe certains récepteurs dopaminergiques centraux, le piribédile ou E.T.495 exerce lui aussi une action hypothermisante qui peut être antagonisée par le pimozide ou le halopéridol.

b) Ces neuroleptiques sont inopérants à antagoniser l'hypothermie induite par les agonistes indirects des récepteurs dopaminergiques. L'hypothermie produite par la DOPA. n'est prévenue ni par le halopéridol, ni par le pimozide. Nous n'avons pas davantage antagonisé l'hypothermie induite par l'amantadine en recourant au pimozide. Ces résultats ont des équivalents récents. HILL et HORITA (1972) ont montré que les doses de halopéridol requises pour antagoniser l'hyperthermie induite par l'apomorphine chez le Lapin sont très inférieures à celles nécessaires pour prévenir l'hyperthermie produite par la dexamphétamine. De même l'hyperthermie induite par la DOPA. chez le Lapin n'est que partiellement antagonisée par des doses importantes de neurcleptiques (HORITA et QUOCK, 1974). JACOB (communication personnelle) observe aussi que l'hyperthermie induite par l'administration centrale de DA. n'est que très difficilement antagonisée par les neuroleptiques, tandis que l'hyperthermie induite par l'apomorphine l'est aisément.

GIRAULT et coll. (1974) chez le Lapin ont pourtant montré que l'hyperthermie induite par la DA. ne correspond pas à sa transformation en NA.. C'est ainsi que la phénoxybenzamine qui antagonise l'hyperthermie induite par la NA. est sans effet sur l'hyperthermie induite par la DA.. Cette dissociation qui apparait dans les possibilités d'antagonisme, selon qu'on s'adresse aux agonistes directs ou indirects des récepteurs dopaminergiques à fonction thermorégulatrice, traduit l'originalité de ces récepteurs. Deux hypothèses peuvent isolément ou conjointement expliquer ce phénomène :

- Il peut s'agir de récepteurs ayant une très forte affinité pour le médiateur (DA.), une affinité moindre pour les neuroleptiques (halopéridol, pimozide) et une affinité encore plus faible pour les agonistes directs (apomorphine, piribédile). Dès lors, les neuroleptiques seraient actifs à bloquer les récepteurs face aux agonistes directs, mais inopérants vis à vis des agonistes indirects (la DA. pouvant par compétition les déplacer de ces récepteurs).
- Il est encore possible que le blocage des récepteurs dopaminergiques soit à l'origine, grâce à un mécanisme de rétro-contrôle, d'un accroissement de la synthèse et de la libération de la DA. par les neurones dopaminergiques. L'augmentation de la concentration synaptique du médiateur, exaltée par le précurseur de sa synthèse (L-DOPA) ou par les agents libérateurs et inhibiteurs de sa recapture (amphétamine, amantadine), pourrait produire le déplacement de l'antagoniste neuroleptique du récepteur. Indiquons à ce propos que si KRUK (1972) antagonise l'hypothermie induite chez le Rat par l'administration, i. c. v., de L-DOPA., de dexamphétamine, ou d'apomorphine, au moyen du pimozide, d'autres auteurs n'observent pas un tel antagonisme : REICHENBERG et VETULANI (1973) n'antago-

nisent pas l'hypothermie induite par la L-DOPA., (i. c. v.), par le spiropéridol. MAJ et PAWLOWSKI (1973) n'antagonisent pas d'avantage l'hypothermie induite chez le Rat par l'association à la L-DOPA. du RO.4.4602 (i. p.) au moyen du spiropéridol ou du pimozide. Indiquons enfin que BURKS et KENNEDY (1973) chez le Rat, antagonisent l'hypothermie induite par la NA. ou la DA. (i. c. v.) en recourant à un adrénolytique alpha : la phentolamine. Cependant, seule l'action hypothermisante de la DA. est antagonisée par un neuroleptique : le halopéridol.

Une communication très récente de SCATTON et JULOU (1974) apporte des arguments neurochimiques à l'hypothèse de l'hétérogénéité fonctionnelle des récepteurs dopaminergiques vis à vis des neuroleptiques. Ces auteurs ont montré que, selon les structures cérébrales, les neuroleptiques produisent une accélération différenciée de la vitesse de renouvellement de la DA.. Ceci peut traduire une hétérogénéité, dans la nature des récepteurs dopaminergiques, ou dans l'organisation des circuits de rétro-contrôle.

c) Nous avons recherché l'existence d'un neurone aminergique, support des récepteurs dopaminergiques dont la stimulation déclenche une hypothermie, ou intercalé dans une éventuelle chaine de neurones afférente aux organes effecteurs. Cette recherche n'a débouché que sur des résultats négatifs : ni un neurone sérotoninergique (absence d'antagonisme après p. chlorophénylalanine ou 5-6 HT.), ni un neurone noradrénergique (phénoxybenzamine), ni un neurone cholinergique agissant par l'intermédiaire d'un récepteur muscarinique (atropine) ne paraissent en cause.

Ces observations chez la Souris, sont très différentes de celles effectuées chez le Lapin par HORITA et QUOCK (1974). Ces auteurs

ont mis en évidence une médiation sérotoninergique relayant l'effet de la stimulation dopaminergique :

- Ainsi la p. chlorophénylalanine qui bloque la synthèse de la 5 HT. en inhibant la tryptophane hydroxylase prévient l'hyperthermie induite chez le Lapin par l'apomorphine. L'administration de 5 hydroxy-tryptophane (précurseur de la 5 HT. en aval de l'enzyme inhibée) restaure cette activité hyperthermisante.
- Ainsi la cyproheptadine (bloquant les récepteurs sérotoninergiques) supprime l'hyperthermie apomorphinique.
- Enfin, le prétraitement par la 5-6 HT. (qui détruit les neurones sérotoninergiques) prévient cette hyperthermie.

GRABOWSKA et coll. (1973) observent simultanément à l'hypothermie induite par l'apomorphine chez les rats et souris une accélération de la vitesse de renouvellement de la 5 HT.. Cependant, ni un blocage des récepteurs dopaminergiques (méthysergide), ni la p. chlorophénylalanine, n'antagonisent cet effet.

Seuls MAJ et PAWLOWSKI chez le Rat antagonisent l'hypothermie induite par la DCPA. avec la p. chlorophénylalanine.

Aucun de nos résultats chez la Souris ne suggère une médiation sérotoninergique interposée dans l'effet hypothermisant consécutif à la stimulation des récepteurs dopaminergiques. Indiquons à l'appui de nos résultats que FUXE et SJOQVIST (1972) n'ont pas modifié l'action hypothermisante de l'apomorphine après l'administration d'un antidépresseur tricyclique à amine tertiaire, inhibiteur de la recapture de la 5 HT. (la clomipramine).

On a vu que les actions hypothermisantes de la DCPA. et de la dexamphétamine disparaissent après le traitement par la 6 OH.DA.. Attendu qu'il en va de même pour l'action hypothermisante de l'apomorphine,

on est admis à imaginer, considérant simultanément ces résultats, qu'une médiation noradrénergique pourrait être intercalée entre les récepteurs dopaminergiques stimulés par ces traitements et les effecteurs de l'hypothermie conséquente. Certains faits cependant, nous font écarter cette hypothèse :

- La phénoxybenzamine qui bloque les récepteurs noradrénergiques tant centraux que périphériques, n'antagonise pas l'effet hypothermisant de la DOPA., de l'amphétamine, ou de l'apomorphine.
- L'action hypothermisante de la DOPA. et de l'amphétamine disparait de façon durable après le traitement par la 6 OH.DA.; la suppression est totale au huitième jour. L'action hypothermisante de l'apomorphine, après le même traitement par la 6 OH.DA. disparait pendant une période brève ; sa suppression est totale quarante huit heures après ce traitement, elle réapparait de façon très nette mais encore partielle huit jours après ce traitement, et se trouve rétablie dans son intensité initiale après une durée inférieure ou égale à quinze jours . La notion de sésensibilisation, que nous avons détaillé à ce propos et que d'autres arguments suggèrent, nous parait plus vraisemblable que celle d'un "segment fonctionnel" noradrénergique interposé.
- Notons encore que FUXE et SJOQVIST (1972) ont antagonisé l'action hypothermisante de l'apomorphine avec des inhibiteurs de la recapture de la NA. (antidépresseurs tricycliques : désipramine et protryptilline). Dans l'hypothèse où la stimulation des récepteurs dopaminergiques se serait manifestée par une libération consécutive de NA. ces agents au lieu d'antagoniser l'effet auraient dû l'accroître. Les auteurs déduisent de cet antagonisme que les effets hypothermisants de la DA. pourraient être contrebalancés par des effets oppo-

sés à médiation noradrénergique. Il existerait ainsi un couple antagoniste NA.-DA. que nos résultats n'infirment pas ; rappelons en particulier la potentialisation des effets hypothermisants de la DOPA. par l'acide fusarique (qui entrave la synthèse de NA.), par la phénoxybenzamine (qui bloque les récepteurs alpha-adrénergiques) la potentialisation des effets hypothermisants de l'apomorphine par la phénoxybenzamine.

d) Nous avons comparé les récepteurs dopaminergiques impliqués dans la thermorégulation à ceux participant à certaines fonctions. Il semble tout d'abord que le seuil de stimulation des récepteurs déclenchant l'hypothermie est plus bas que celui des récepteurs impliqués dans les effets excito-moteurs ou inducteurs de stéréotypies. Le caractère polyphasique des effets sur la motricité des agents stimulant les récepteurs dopaminergiques, a été observé par plusieurs auteurs. GEYER et coll. (1972), MALEC et KLEINROK (1972) ont montré chez le Rat, que de faibles doses de DA. accroissent l'activité motrice, tandis que des doses très élevées, de façon peut-être aspécifique, la déprime nt. MANDELL et SPOONER (1968), SCHOENFELD et URETSKY (1973), toujours chez le Rat, indiquent que des doses croissantes de DOPA. diminuent aux faibles doses et accroissent aux doses élevées l'activité motrice. L'action triphasique de l'apomorphine que nous observons est décrite de façon semblable par PUECH (1974). L'activité motrice que nous mesurons est un phénomène complexe qui résulte de l'apposition de composantes nombreuses aux effets éventuellement contradictoires. Certaines composantes peuvent être modulées par l'intermédiaire de récepteurs dopaminergiques. Selon les caractéristiques de ces récepteurs et leur accessibilité par l'agoniste direct on imagine qu'ils peuvent

être diversement stimulés en fonction de la dose de ce dernier. L'aspect triphasique de la courbe de l'activité motrice en fonction de la dose d'apomorphine administrée se décompose en : une hypokinésie aux faibles doses qu'on peut de façon hypothétique rapporter à l'hypothermie isolée, une normalisation de l'activité motrice, voire son accroissement aux doses moyennes en corrélation avec la stimulation de récepteurs à fonction excito-motrice, enfin aux doses élevées à nouveau une dépression de l'activité motrice peut être associée à l'exaltation des stéréotypies, à l'action hypotensive, à la toxicité de l'apomorphine.

e) Les expériences visant à modifier la sensibilité des récepteurs dopaminergiques apportent des arguments supplémentaires à la notion de disparité dans les caractéristiques des récepteurs dopaminergiques centraux. Les récepteurs impliqués dans l'action hypothermisante de l'apomorphine s'avèrent facilement désensibilisables. Ils diffèrent ce faisant, de ceux mis en jeu dans le comportement de redressement, dans les stéréotypies bucco-céphaliques, dans l'excitation motrice.

DRESSE et NIEMEGEERS (1971) ainsi que PUECH (1974) ont montré que les stéréotypies induites chez le Rat par l'apomorphine ne sont pas sujettes à tachyphylaxie.

Les effets émétisants de cette substance, chez le Chien, donnent lieu par contre à un phénomène de tolérance acquise (DRESSE et NIEMEGEERS, 1971). C'est la seule analogie, que nous avons trouvé dans la littérature, avec la suppression de l'hypothermie produite par l'administration chronique d'apomorphine.

Les récepteurs à l'origine de l'hypothermie sont hypersensibilisables par le blocage chronique exercé au moyen d'un neuroleptique .

L'hypersensibilité de ces récepteurs coexiste avec celle des récepteurs qui induisent une hyperactivité motrice. L'hypersensibilisation de ces derniers récepteurs ainsi que de ceux impliqués dans les stéréotypies a été indiquée par plusieurs auteurs. BARNES et coll. (1973) chez la Souris, SCHOENFELD et URETSKY (1973) chez le Rat ont montré qu'après le traitement par la 6 OH.DA., la carence en médiateur sensibilisait des récepteurs à fonction excito-motrice, aux effets de la L-DOPA.. Ces derniers auteurs (1972) ont montré de même que le traitement par la 6 OH.DA. sensibilise aux effets excito-moteurs de l'apomorphine. Cette hypersensibilité a été révélée encore sur d'autres modèles expérimentaux :

- TARSY et BALDESSARINI (1973) chez le Rat, ont entravé la stimulation dopaminergique soit par inhibition de la synthèse du médiateur (alpha-méthyl-p-tyrosine), soit par inhibition du stockage de la DA. (réserpine), soit enfin par blocage des récepteurs dopaminergiques (chorpromazine). Après un certain délai ils ont observé une accentuation des stéréotypies induites par l'apomorphine.
- UNGERSTEDT (1971) chez le Rat, VOIGTLANDER et MOORE (1973) chez la Souris, ont, en détruisant unilatéralement l'élément présynaptique des synapses dopaminergiques striatales, hypersensibilisés les récepteurs en regard, à l'action des agonistes directs. Lors de l'administration d'apomorphine, les récepteurs du côté lésé paraissent plus intensément stimulés que du côté sain. Il en résulte des mouvements circulaires de l'animal qui se déplace dans le sens opposé au côté de sa lésion.

Il ne nous a pas été possible d'observer d'hypersensibilisation aux effets hypothermisants de l'apomorphine après le traitement par la 6 OH.DA.. Nous avons suggéré une explication à ce résultat (4.6.6.).

Nous avons dans l'exposé attribué aux récepteurs d'activité eux-mêmes les phénomènes de désensibilisation et d'hypersensibilisation observés. Cette conception impose diverses réserves. Elle ne peut, en l'état actuel de nos connaissances, être admise qu'à titre d'approximation.

Plusieurs travaux tendent à assimiler, au moins au niveau striatal, le récepteur d'activité dopaminergique à l' adénylcyclase, KEBABIAN et coll. (1972), VOIGTLANDER et coll. (1973).

Le médiateur (la DA.) ou ses analogues (telle l'apomorphine) pourraient agir par exemple comme des activateurs allostériques de l'adénylcyclase. Sous leur action l'activité catalytique de l'enzyme s'accroitrait, formant ainsi une plus grande quantité d'adenosine monophosphate cyclique (A. M. P. 3'-5'). Ce "second médiateur" en quelques sorte serait l'intermédiaire obligé de l'effet spécifique produit dans le neurone post-synaptique. Il en résulterait soit une hyperpolarisation de ce dernier neurone (Potentiel Post Synaptique Inhibiteur) soit au contraire une dépolarisation (Potentiel Post Synaptique Excitateur) qui si elle est suffisante engendre un potentiel d'action.

Comment peut-on concevoir les modifications induites de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques au niveau de l'adénylcyclase elle même ?

L'adénylcyclase est une enzyme associée à la membrane cellulaire. Cette membrane est une structure en perpétuel renouvellement. (cf. la revue de NACHMANSOHN, 1973). On peut imaginer que les modifications de sensibilité intéressent le nombre des molécules de l'enzyme ou leur possibilité d'accès par l'agoniste : à une désensibilisation pourrait correspondre une raréfaction des molécules d'adénylcyclase, à une hypersensibilisation une "repousse" de récepteurs,

une multiplication du nombre des molécules de l'enzyme (induction de la synthèse, allongement de la demi-vie...). On peut encore imaginer des transformations non plus quantitatives, mais qualitatives des molécules d'adénylcyclase : modification d'affinité pour l'activateur allostérique par exemple, ou bien modification d'affinité pour le substrat....

On peut aussi localiser ces phénomènes en aval de l'adénylcyclase. On sait que sous l'action d'une enzyme, une phosphodiestérase, l'A. M. P.3'- 5' est transformé en A. M. P. non cyclique, inactif. NAHORSKI et coll. (1973) ont montré que des agents stimulant les récepteurs dopaminergiques sont des inhibiteurs de certaines phosphodiestérases. L'apomorphine en particulier est présentée par ces auteurs comme un puissant inhibiteur de la phosphodiestérase du cortex de rat. On peut alors imaginer que la désensibilisation observée pourrait être associée à une induction de la biosynthèse de la phosphodiestérase, tandis que l'hypersensibilisation correspondrait à une répression de la synthèse de l'enzyme. On peut encore envisager que le développement de cet état de tolérance ou à l'inverse d'hypersensibilité se situe encore en aval de cette séquence réactionnelle. Nombreuses sont alors les réactions qui relient la variation du taux d'A. M. P.3'- 5' à l' effet définitif.

Toutes ces considérations sont hypothétiques, elles peuvent néanmoins constituer des directions pour des études ultérieures.

Quoiqu'il en soit, les récepteurs dopaminergiques inducteurs d'hypothermie voient l'effet de leur stimulation facilement diminuée après un traitement répété par un agoniste direct. Ce phénomène peut être désigné comme tolérance acquise, ou tachyphylaxie, ou désensibilisation. Rappelons les caractéristiques du phénomène observé :

- La désensibilisation peut se constituer rapidement. Quelques heures suffisent à la faire apparaître.
- Cette désensibilisation est importante puisqu'il faut des concentrations d'agoniste vingt cinq fois supérieures à celles requises chez les animaux témoins pour induire une hypothermie comparable.
- La durée de l'état de désensibilisation est brève. Elle dure entre cinq et dix jours.
- Cette désensibilisation n'est pas imputable à une modification de la pharmarcocinétique de l'apomorphine.
- Cette désensibilisation n'est pas une adaptation aspécifique aux hypothermies de toute origine.
- Cette désensibilisation relativement isolée des récepteurs inducteurs d'hypothermie permet d'exalter d'autres effets centraux de l'apomorphine.
- Un élément récent vient d'être apporté par CHIEL et coll. (1974). Ces auteurs ont montré que la désensibilisation aux effets hypothermisants de l'amphétamine, chez des rats exposés à une température ambiante de + 4°c, est croisée avec les effets hypothermisants de l'apomorphine.

4.7.3. FINALITE DU SYSTEME DOPAMINERGIQUE INDUCTEUR D'HYPOTHERMIE ET CONCLUSIONS

Les résultats de nos expérimentations suggèrent de façon concordante qu'en regard de certains récepteurs dopaminergiques, dont la stimulation est génératrice d'hypothermie, se trouvent des neurones dopaminergiques dont l'activation orientée vers la libération du mé-

diateur produit le même effet. L'existence d'un "maillon" dopaminergique dans les circuits de neurones centraux à fonction thermorégulatrice parait hautement probable.

Ce système semble particulièrement sensible aux traitements stimulant les synapses dopaminergiques. En effet, l'hypothermie produite par l'amphétamine, la DOPA., l'apomorphine, l'amantadine, le piribédile, apparait à des doses qui sont insuffisantes pour développer d'autres effets centraux caractéristiques d'une stimulation dopaminergique. Cette sensibilité particulière du système étudié est peut être le fait des récepteurs mis en jeu. Nous avons évoqué à leur sujet la notion de récepteurs "surmontables" qui traduirait leur grande affinité pour les agonistes. Nous avons montré par des manipulations visant à modifier leur sensibilité, leur remarquable plasticité.

On peut s'interroger encore sur la localisation de ce "maillon dopaminergique" inducteur d'hypothermie. Cet aspect du problème devra être l'objet d'études particulières. On dispose de deux orientations à cet égard :

- YEHUDA et WURTMAN (1972) ont indiqué que des lésions détruisant les neurones dopaminergiques limbiques, qui du noyau du tegmentum ventral se projettent dans la région des tubercules olfactifs, suppriment l'hypothermie induite par des doses élevées d'amphétamine chez le Rat exposé à + 4°C.

- PALKOVITS et coll. (1974) viennent d'étudier la distribution des CA. au niveau hypothalamique. L'existence de neurones dopaminergiques est vérifiée par une répartition très différente de la DA. et de la NA.. C'est dans les parties rostrales du noyau arqué, dans les noyaux dorsomédians et supraventriculaires, dans l'aire rétro-

chiasmatique, dans la partie postéro-médiane du noyau ventromédian et dans le faisceau médian du téléencéphale que les taux de DA. sont les plus élevés. Notons au passage que l'éminence médiane est de très loin la région la plus riche (les travaux qui assignent à la DA. un rôle dans les processus neuro-endocriniens se multiplient). On peut s'interroger enfin sur la finalité de ce système, c'est à dire sur les circonstances et les buts de sa mise en jeu dans des circonstances physiologiques ou pathologiques. On peut espérer de la localisation de ce système les moyens de répondre à cette question majeure. Le fait que les neuroleptiques, bloquant les récepteurs dopaminergiques, n'induisent pas d'hyperthermie, ne permet pas d'exclure que ce système exerce physiologiquement un tonus hyperthermisant. Cette déduction est impossible dans la mesure où les neuroleptiques n'assurent pas un blocage efficace des récepteurs vis à vis de la DA. endogène.

Un travail récent de LAGERSPETZ et coll. (1973) suggère la possibilité d'une corrélation entre ce système et certaines caractéristiques biologiques. Ces auteurs ont comparé les capacités thermorégulatrices de deux variétés de souris de la souche C3H ; les unes, C3H/RV résistantes aux arbovirus du groupe B ont des capacités thermorégulatrices plus grandes et répondent plus intensément à l'action hypothermisante de l'amantadine et l'apomorphine que les souris C3H/He sensibles aux arbovirus B.

BIBLIOGRAPHIE : HISTAMINE

ABOU,Y., ADAM,H. et STEPHEN, W. Concentration of histamine in different parts of the brain and hypophysis of rabbit : effect of treatment with histidine, certain other amino acids and histamine . Br. J. Pharmac. 1973 .48, 577- 589.

ADAM,H. In Regional Neurochemistry. Eds S.S. Kety and J. Elkes . Pergamon, Oxford, England . 1961 . 293-306.

ADAM,H., BYE,H. et WATON,N. Studies on uptake and formation of histamine by hypophysis and hypothalamus in the cat. J. Physiol. London 1964 . 175, 70.

ADAM ,H. et HYE, H. Concentration of histamine in different parts of brain and hypophysis of cats and its modification by drugs. Brit. J. Pharmacol. 1966. 28, 137-152.

AMBRUS,J., AMBRUS,C. et HARRISSON, J. Am. J. Physiol. 1951 167, 268.

AMBRUS,J.,PACKMAN,E., ROSSI, G., AMBRUS,C. et HARRISSON,J. The antagonism and synergism of histamine and antihistamine in mice. J. Pharm. Pharmacol. 1952 . 4, 466-470.

AMURE, B. et GINSBURG, M. Effects of chlorpromazine and bromolysergic acid diethylamide on gastric secretion indu--ced by histamine in rats. Br. J. Pharmac. 1964. 22,520-528.

ANDRE, J.M. et SCHWARTZ, J.C. Studies on the inhibition of histamine methylation in mice. Agents and Actions. 1973. 3, 172-173 .

ASAKAWA,T. et YOSHIDA, H. Studies on the functional role of adenosine 3'-5' monophosphate, histamine and prostaglan--dine E_1 in the central nervous system . Japan. J. Pharmacol. 1971. 21, 569-583 .

ASH,A. ,SCHILD,H. Receptors mediating some actions of histamine . Brit. J. Pharmacol. 1966. 27, 427-439.

ATACK, C. Reduction of histamine in mouse brain by N^1 (D,L- Seryl)- N^2 (2,3,4, trihydroxylbenzyl) hydrazine and reserpine .J. Pharm. Pharmacol. 1971. 23, 992.

ATACK, C. et CARLSSON ,A. In vitro release of endogenous histamine ,together with noradrenaline and 5- hydroxytryp--tamine, from slices of mouse cerebral hemispheres. J.Pharm. Pharmac. 1972. 24, 990-992.

AXELROD, J. MACLEAN, P., ALBERS, R. et WEISSBACH, H. Regional distribution of methyl transferase enzymes in the nervous system and glandular tissues. In Regional Neuro--chemistry. Ed. by S.S. Kety and J. Elkes, Pergamon Press. N. Y. 1961. 307, 311.

BARBOSA,E., HERREROS, B. et OJEDA, J. Amino acid accumu--lation by brain slices : inter actions among tryptophan , phenylalanine and histidine . Experentia. 1971. 27, 11, 1281-1282.

BARTH, H. NIEMEYER,I. et LORENZ, W. Studies on the mode of action of histamine H_1 and H_2 . Receptor antagonists on gastric histamine methyl transferase. Agents and Actions. 1973. 3, 138-142.

BATTISTIN, L., GRYNBAUM,A. et LAJTHA, A. The uptake of various amino-acids by mouse brain in vivo. Brain Res. 1971. 29, 85-89.

BAUDRY,M., MARTRES, M.P. et SCHWARTZ, J.C. The subcellular l localization of histidine decarboxylase in various regions of rat brain . J. Neurochem. 1973 . 21, 1301-1309.

BAUDRY, M. ,CHAST, F. et SCHWARTZ ,J.C. Studies on S- Adenosyl homocysteine inhibition of histamine transmethylation in brain. J. Neurochem. 1973. 20, 13-21.

BAUDRY,M. MARTRES, M.P. ,SCHWARTZ ,J.C. H_1 and H_2 receptors in the histamine induced accumulation of cyclic AMP in guinea pig brain slices . à paraitre.

BENNETT, C., PERT,A. GALL, K. et BLAIR, J. Histaminergic release of vasopressin. Fed. Proc. 1973. 32, 221.

BENNETT, C. etPERT, A. Antidiuresis produced by injections of histamine into the cat supra optic nucleus. Brain. Res. 1974, 78, 1, 151-156.

BEZNACK,A. ,KOVACH, A. et GASPAR-PADY, Z. Arch. Biol. Hungar. 1948. 18, 336.

BHARGAVA,K.P.et DIXIT ,K. Role of the chemoreceptor trigger zone in histamine induced emesis. Br. J. Pharmac. 1968. 34; 508- 513 .

BHARGAVA,K., KULSHRESTRA, V. , SANTHAKUMRI, G. et SRIVASTAVA,Y. Mechanism of histamine induced antidiuretic response. Brit. J. Pharmacol. 1973. 47, 700-706.

BHARGAVA ,K. Some neuropharmacological studies with histamine. Communication C.I.N.P. IX^{ème} congrès Paris . Résumé.J. Pharmacol. (Paris) 1974. 5, (suppl. 1) 73

BHAWE, W. Experiments on the fate of histamine and acetyl-choline after their injection into the cerebral ventricules. J. Physiol.(London) 1958. 140, 169.

BISCHOFF, S. , POLLARD, H. et SCHWARTZ , J.C. Effet des antihistaminiques sur le métabolisme de l'histamine cérébrale chez le rat. J. Pharmacol. Paris . 1972. 3, 251.

BLACK, J. , DUNCAN, W., DURANT, C. , GANELLIN, C. et PARSONS,E. Definition and antagonism of histamine H_2 receptors. Nature. 1972. 236, 5347 , 385- 390.

BLACK, J. , DUNCAN, W. , EMMETT,J., GANELLIN,C., HESSELBO, T., PARSONS, M. et WYLLIE,J. Metiamide. An orally active histamine H_2 receptor antagonist.1973. Agents and Action . 3,3, 133-137.

BLACKMORE,W. et CHERRY, G. Antidiuretic action of histamine in the dog. Amer. J. Physiol. 1955. 180, 596-598.

BOISSIER, J. , SIMON, P. et RAULT,B. Action de quelques anti--histaminiques sur le test de la bataille électrique chez la souris. Anns. Pharmac. Franç. 1968. 26, 277-285.

BOISSIER,J. Histamine et cerveau . Actualités Pharmacologiques. 1971. XXIIIème série . 5-93.

BOISSIER,J., TILLEMENT, J. ,GUERNET,M.,NORTH-DIEHL,A. et WINICKI,J. Diffusion cérébrale de fortes doses d'histamine chez le rat. J. Pharmacol. (Paris) 1972 . 3, 353-362.

BOVET,D. ,KOHN,R.,MAROTTA, M. et SILVESTRINI, B. Br. J. Phar--macol.1958. 13, 74-83.

BREZENOFF,H. et LOMAX ,P. Temperature changes following micro--injection of histamine into the thermoregulatory centers of the rat. Experientia . 1970. 26, 51-52.

BRODY,M. etEL ACKAD, T. Fluorescence histochemical localization of non -mast cell histamine. Communication Collegium Inter--nationale Neuropsychopharmacologicum IX^{ème} Congrès Paris 7-12 Juillet 1974 J. Pharmacol,(Paris) 1974. 5(suppl. 1), 69.

BROWN,D. ,TOUCHTOK,E. et AXELROT,J. The distribution and properties of a histamine methylating enzyme . J.Biol. Chem. 1959. 234, 2948.

BURKARD, W. ,GEY,K. et PLETSCHER,A. Diamine oxydase in the brain of vertebrates. J. Neurochem.1963. 10, 183-186.

CARLINI,E. et GREEN,J. The subcellular distribution of hista--mine ,slow reacting substance and 5 hydroxytryptamine in the brain of the rat. Br. J. Pharmac. 1963. 20, 264-277;

CARLINI ,E. ,SAMPAIO, M. , SANTOS,M. et CARLINI, G. Potentiation of histamine and inhibition of diamine oxydase by catatonic drugs. Bioch. Pharmacol. 1965. 14, 1657-1663.

CESARE,L. , GLACI,R., CARLINI,E. et CARLINI,C. Influence of histamine on the catatonia induced in mice by tetrabenazine and reserpine. Arch. Int. Pharmacodyn. 1967. 169, 26-34.

CHASIN,M. , RIVKIN,M., MAMRAK,F., SAMANIEGO,S. et HESS,M. alpha and béta adrenergic receptors as mediators of accumulation of cyclic adenosine 3'5' monophosphate in specific areas of guinea pig brain. J. of Biol. Chemist. 1971. 244, 9, 3037-3041.

CHASIN, M., MAMRAK,F., SAMANIEGO,S. et HESS,S. Characteris--tics of the catecholamine and histamine receptor sites media--ting accumulation of cyclic adenosine 3'-5' monophosphate in guinea pig brain . J. Neurochem. 1973. 21,6, 1415-1427.

CHOU, W., HO,A., LOH,H. Nature, New Biol. 1971. 283, 280.

CLARK,R. et PERKINS , J. Regulation of Adenosine 3'-5' cyclic monophosphate concentration in cultured human astrocytoma cells by catecholamines and histamine . Proc. Nat. Acad. Sci. USA.1971. 68, 11, 2757-2760 .

CLINESCHMIDT, B. et LOTTI, V. Histamine : Intraventricular injection suppresses ingestive behavior of the cat . Arch. int. Pharmacodyn. 1973 . 206, 288-298.

COHN, V. Inhibition of histamine methylation by antimalarial drugs . Biochem. Pharmaccol. 1965. 14, 1686-1688.

COHN, V. Inhibition of histamine metabolism (methylation) by antimalarial drugs . Fed. Proc. 1966. 23, 691.

COHN, V. et WYNN, W. Inhibition of histamine metabolism by antihistaminic drugs. Fed. Proc. 1968 . 27, 243.

COHN ,C. , BALL, G. et HIRSH ,J. Histamine : effects on self stimulation . SCIENCE 1973 . 180, 757-758.

COOPER ,I. A neurologic evaluation of the cutaneous his--tamine reaction . J. Clin. Invest 1950 . 29, 465-469.

COSTENTIN, J. Contribution à l'étude de l'histamine au niveau du S.N.C. Thèse médecine . Fév. 1973 . Rouen.

COSTENTIN, J. ,ANDRÉ, J.M. , SCHWARTZ, J.C. etBOULU, R. Histamine endogène et thermorégulation . C.r. Soc. Biol. (1972) 166, 1366- 1369.

COSTENTIN, J. BOULU,R. etSCHWARTZ,J.C. Pharmacological studies on the role of histamine in thermoregulation . Agents and Actions 1973. 3,3. 177.

COSTENTIN,J. ,SCHWARTZ, J.C. et BOULU,R. Histamine et compor--tements : Effets de charge en L- histidine. J. Pharmacol. (PARIS) .1974. 5,2, 195- 208.

CROSSLAND, J. et MITCHELL, J. The effect on the electrical activity of the cerebellum of a substance present in cerebellar extracts . J. Physiol. 1956. 132, 391 - 405.

CURTIS, D. , PHILLIS, J. et WATKINS, J. Cholinergic and non cholinergic transmission in the mammalian spinal cord. J. Physiol 1961. 158, 296-323.

DALE, H. et LAIDLAW, P. The Physiological action of beta iminazolyl ethylamine. J. Physiol. (London) 1910 . 41, 318-344.

DALY , J. Regulation of cyclic AMP levels in brain . In : Frontiers in catecholamine Research . eds. E. Usdin and S. Snyder (Pergamon Press) 1973. 301-306.

DALY ,J., HUANG,M. et SHIMIZU, H. In Advances in Cyclic Nucleotide Research . eds. P. Greengard, G.A. Robinson. Raven Press N.Y. 1973. 1, 375.

DELBARRE,B. Sur la potentialisation histaminique du sommeil au chloral chez la souris. C. R. Soc. Biol. 1967. 161, 1737.

DELBARRE,B. Action de l'histamine sur le conditionnement d'évitement du rat. C. R. Soc. Biol. 1968. 162, n° 8-9, 1601.

DELBARRE,B. Action hypnogène de l'histamine chez le poussin nouveau-né. J. Physiol. (Paris) 1969. 61, (suppl.2) 260.

DELBARRE,B. , DELBARRE, G. ARON, E. et JOBARD, P. Action de la L- histidine sur les cholinesterases du cerveau et de l'estomac du rat . J. Pharmacol. Paris . 1972. 3,1,125.

DELBARRE, B. et GOUSTARD , M. Action of histamine on the beha-
-vior of Macacanemestrina . J. Pharmacol. Paris. 1972. 3,4,536.

DELBARRE, B. et HEYVAND, G. Action de l'histamine sur l'électrogénèse du rat, du lapin et de la souris. Association des Phamacologistes . IX^ème réunion . Marseille 26-27 Avril 1974 . résumé à paraitre . J. Pharmacol . Paris.

DISMUKES,K. , KUHAR, M. et SNYDER,S. Brain histamine alterations after hypothalamic isolation. Brain. Res. 1974. 78, 144-151.

DISMUKES,K. et SNYDER , S. Histamine turn over in rat brain. Brain. Res. 1974 . 78, 467-481.

DE WIED, D. Physiol. Behav. 1966. 1, 193-197.

DONIER,F. Effects of histamine on potassium exchange between the blood and cerebrospinal fluid. Exp. Neurol. 1969. 24, 65-75.

DRASKOCI,M. ,FELDBERG,W., FLEISCHHAUER,K. et HARANATH,P. Absorption of histamine into the blood stream on perfusion of the cerebral ventricles , and its uptake by brain tissue. J. Physiol. London .1960. 150, 66.

DROPP,J. Mast cells in the central nervous system of several rodents. Anat. Rec. 1972. 174, 227-238.

FABINYI,M. et SZEBEHLYI,[illegible] Possibilities of desensitization with histamine. Acta Allergologica 1949. 11, 233-244.

FASTIER,F., SPEDEN,R. et WAAL, H. Prolongation of chloral hydrate sleeping time by 5 H.T. and by certain other drugs. Br. J. Pharmacol. Chemother. 12, 251-256. 1957.

FAZIO,C. et SACCHI,V. Experimental catalepsy produced by substance introduced into subarachnoid spaces and ventricles. in: Psychotropic drugs . Ed. S. Garattini et V. Ghetti. Elsevier Publishing company -Amsterdam. 1957.

FORN,J. et KRISHNA,G. Fed. Proc. 1970. 29,480

FORN, J. et KRISHNA, G. Effects of norepinephrine, histamine and others drugs on cyclic 3'5' AMP formation in brain slices of various animal species . Neuroscience 1977. 2, 193-204.

FREEDMAN,D. et FRENCEL, G. Effect of thalamic lesion on experimental allergy. Arch. Neurol. et Psychiat. 1958 . 79, 164-169;

FUCHE,J. et KAMILSON,G. Histamine as a stimulant to the anterior pituitary gland as judged by the lymphopenic response in normal and hypophysectomized rabbits. Acta. Physiol. Scand.1957. 39, 327.

FURCHGOTT,R. Dibenamine blockade in strips of rabbit aorta and its use in differentiating receptors. J. Pharmacol. 1954. 111, 265-284

GARBARG,M., KRISHNAMOORTHY, M. ,FEGER,J. et SCHWARTZ, J.C. Effects of mesencephalic and hypothalamic lesions on histamine levels in rat brain. Brain Res. 1973. 56, 361-367.

GARBARG,M. ,BARDIN, G. , FEGER, J. et SCHWARTZ, J.C. An histaminergic pathway in rat brain evidenced by lesions of the medial forebrain bundle. Science (sous- presse) 1974.

GARBARG,M. ,JULIEN,J. et SCHWARTZ,J.C. Circadian rythm of histamine in the pineal gland. Life Sciences 1974.14, 553-559.

GARBARG,M. ,BAUDRY,M.,BENDA, P. et SCHWARTZ,J.C. Simultaneous presence of histamine N. methyl transferase in neuronal and glial cultured cells . Brain Res. (sous-presse)1974.

GERALD, M. et SIEGEL, W. Interaction of histamine and antihistamines with behavioral systems. Fed. Proc. 1956. 15,413.

GERALD,M. et MAICHEL,R. Studies on the possible role of brain histamine in behavior . Br. J. Pharmacol. 1972. 44,462-471.

GILFOIL, T. , HART, E. et [illegible],A. ' Central synaptic inhibition by histamine . Fed. Proc. 19[illegible]. 19, 162

GOLDSTEIN ,L. , [illegible], V. et [illegible] Quantitative E.E.G. analysis of the stimulant properties of the histamine and antihistamine derivatives. Fed. Proc. 1963. 22, 424.

GREEN ,H. etERICKSON ,R. Effects of some drugs upon rat brain histamine content. Int. J. Neuropharmacol. 1964. 3,315

GREEN,J. In Handbook of neurochemistry. Edited by Lathja.A. 1970. 4, 221. Plenum Press. NEW-YORK.

GROMAKOVSKAYA, M. Role of histamine in changing the permea--bility of blood brain barrier and functional state of automatic center during muscle fatigue . Regul. Gisto. Geunatiches--kikh barlevov 1967. 76-85.

GUSTAFSSON, A. et FORSHELL,G. Studies on the enzyme methy--lation of histamine. Acta. Chem. Scand. 1964 . 18, 2069.

HAAS , H. ,ANDERSON,E. et [illegible],L. Histamine and metabolites their effects and interactions with convulsants on brain stem neurones . Brain Res. 1973 . 51, 269-278.

HAAS, H. Histamine: action on single hypothalamic neurones. Brain Res. 1974. 76, 363-366.

HALPERN, B. et BRIOT, M. Action des antihistaminiques de synthèse sur la température chez le rat normal et chez le rat surrénalectomisé. C.R. Soc. Biol. 1950 143, 633.

HALPERN, B., NEVEU,T. et WILSON,C. The distribution and fate radioactive histamine inthe rat . J. Physiol. (Lond.) 1959. 147, 437-440.

HANIG, J. et SEIFTER, J. The effects of parenteral adminis-tration of catecholamines ,serotonine and histamine on beha-vior and levels of these amines in the brain of the neonate chick. Arch. Inter. Pharmacodyn. 1971. 192, 38-47.

HAUSLER,H. Onthe central transmission of nervous impulses. Abstr. XIX . Int. Physiol. Congr. 1953. 443-444.

HEATH, R. et DE BALBIAN-VERSTER,F. Effects of chemical sti-mulation to discrete brain areas. Am. J. Psychiat. 1961. 117, 980-989.

HEATH ,R. ,LEACH,B. et DE BALBIAN- VERSTER,F. In Halluci-nations Grune and Stratton. Edit. by West. 1962. 83.

HOFFMAN,K. Imidazole and its derivatives; Interscience. New-York 1953. 188.

HÖSLI,L. ,HAAS,H. ,et ANDERSON,E. The action of histamine and metabolites on singles neurones of the mammalian central nervous system. Comm. C.I.N.P. X^{ème} Congrès Paris 1974. J. Pharmacol. (Paris) 1974 ,5 (suppl 1) 78-79.

HUANG,M. ,SHIMIZU,H. et daly,J. Regulation of adenosine cy-clic 3'5' phosphate formation in cerebral cortical slices . Interaction among norepinephrine, histamine, serotonine. Molec. Pharmacol. 1971. 7, 155.

HULST,S. et DE WIED,D. Changes in body temperature and water intake following intracerebral implantation of carbachol in rats. Physiol. Behav. 1967. 2, 367-371.

HUSZTI, Z. et KASZTREINER, E. Kinectic studies with 2 hydro-xy - 5 carbomethoxybenzyloxyamine ,a new and potent inhibitor of histidine decarboxylase . Comm. first annual meeting of European branch of the histamine -club . Paris 21-27 Mai 1974. 4, 522.

IBRAHIM, M. The mast cells of the mammalian central nervous system. Part 1. Morphology, distribution and histochemistry. J. Neurol. Sci. 1974, 21, (4) 431-478.

ISSEKUTZ, B., LICHTNECKERT, I. et NAGY, H. Effect of capsaicine and histamine on heat regulation. Arch. Int. Pharmacodyn. LXXXI 1, 35-46. 1950.

JONES, R. Chemistry of histamine and analogs. Relationship between structure and pharmacological activity. In Handbook of experimental pharmacology. Vol. XVIII/1. Histamine and anti- histamines. Springler- Verlag 1966. 14, 43;

KAKIUCHI, S. et RALL, T. The influence of chemical agents on the accumulation of adenosine 3'5' phosphate in slices of rabbit cerebellum. Mol. Pharmcol. 1968. 4, 367-378.

KATAOKA, K. et DE ROBERTIS, E. Histamine in isolated small nerve endings and synaptic vesicles of rat brain cortex. J. Pharmacol. Exp. Ther. 156, 114-125.

KELSALL, M. et LEWIS, Mast cells in the brain. Fed. Proc. 1964, 23, 1107-1108.

KERKUT, G. et PRICE M. The effect of drugs on the threshold of peripheral nerve. Life Sci. 1963, 2, 7[illegible]2-[illegible]4.

KERKUT, G., WALKER, R. et WOODRUFF, N. The effect of histamine and other naturally occurring imidazoles on neurones of Helix aspersa. Brit. J. Pharmacol. 1968, 32, 241-252.

KIER, L. Molecular orbital calculations of the preferred conformations of histamine and a theory on its dual activity. J. Med. Chem. 1968, 11, 441-445;

KIM, K. et COHN, V. Inhibition of histamine metabolism. Pharmacologist. 1966, 8, 185.

KISSEL, J. et DOMINO , E. The effect of some possible neu--rohumoral agents on spinal cord reflexes . J. Pharmacol. 1959. 125. 168-177.

KUHAR, M. , TAYLOR, K. et SNYDER, S. The subcellular loca--lization of histamine and histamine methyl transferase in rat brain . J. Neurochem. 1971. 18. 1515-1527.

LEIBOWIWITZ, S. Histamine : a stimulatory effect on drin--king behavior in the rat. Brain Res. 1973. 63. 440-444.

LEVINE ,R. SATO, T. et SJOERDSMA, A. Inhibition of hista--mine synthesis in the rat by alpha -hydrazinohistidine and 4 bromo3 - hydroxybenzyloxyamine . Bioch. Pharmacol. 1965. 14. 139-149.

LINDAHL, K. The histamine methylating enzyme system in liver . Acta physiol. Scand. 1960 . 49. 114.

LIPPERT, C., et WATSON ,P. Int. Archs. Allergy appl. Immun. 1968. 33. 292.

LOMAX , P. et JENDEN, D. Hypothermia following systemic and intracerebral injection of oxotremorine in the rat . Int. J. Neuropharmacol. 1966 . 5. 353-359 .

LOMAX, P. , FOSTER, R. et KIRKPATRICK ,W. Cholinergic and adre--nergic interactions in the thermoregulatory centers of the rat . Brain. Res. 1969. 15. 431- 438.

MAJNO, G. , SHEA, S. et LEVENTHAL, M. Endothelial contraction induced by histamine type mediators. J. Cell. Biol. 1969. 42 . 3, 647-672.

MARTRES, M. , BAUDRY, M. et SCHWARTZ, J.C. histamine synthesis in the developing rat brain : Evidence for a multiple compart--mentation. Brain Res. (sous-presse) 1974.

MASLINSKI,C. et KARCZEWKI ,W. Prévention of so called histamine shock by stimulation of the brain with electric current; preliminary communication . Acta physiol. Polon. 1955. 6,373-376.

MASLINSKI,C. et KARCZEWKI,W. The protective influence of brain stimulation by electric current on histamine shock in guinea pigs. Bull. Acad. Polon. Sci. 1957. 5, 57-62.

MASLINSKI,C. Action protectrice du courant électrique transcérébral sur les chocs histaminiques et anaphylactiques. 21, 639-653.

MASLINSKI,C. et KRAJEWSKA,J. European J. Pharmacol. 1969. 2, 213.

MASLINSKI ,Cz., LARSSON, U. , NOWAK,J. , WILK,A. et WIECZOREK-WILK,E. Catalepsia-like symptoms produced by histidine in rats . Agents and Actions 1973. 3, 195.

MAZURKIEWICZ- KWILECKI,I. et TAYLOR,D. Effects of chronic treatment with histamine on hypothalamic histamine content and synthesis in rat brain heart and adrenals . Biochem. Pharmacol. 1973. 22, 3225-3235.

MEDINA, M. et SHORE, P. Increased sensitivity in a specific fluorometric method for brain histamine. Biochem. Pharmacol. 1966. 15, 1627-1629.

MENON, M. , AUBES,C. et CLARK,W. Lowering of brain histamine by parachlorophenylalanine ,and a new histidine decarboxylase inhibitor. The Pharmacologist 1970. 12,205.

MICHAELSON, A. et COFFMANN, P. The subcellular localization of histamine in guinea-pig brain : A re-evaluation. Biochem. Pharmac. 1967. 16, 2085-2090.

MICHAELSON,I. ,COFFMAN,P. et VEDRAL,D. Biochem. Pharmacol. 1968. 17, 2435-2442.

MONNIER,M. ,FALLERT,M. et BATTCHARYA ,J. The waking action of histamine . Experientia .1967. 15, 1-22.

MONNIER,M. ,SAUER,R. et HATT,A. Int; Rev. Neurobiol. 1970. 12, 265.

MONNIER,M. Effets psychotropes activateurs et modérateurs des acides aminés , des amines biogènes et des "releasing factors" hypothalamiques in confrontations,psychiatriques. 1972 .N° 9, 55-75.

NETTER,K. et BODENSCHATZ,K. Inhibition of histamine N-methylation by some antihistamines. Biochm. Pharmac. 1967. 16,1627.

NEVEU,J. Contribution à l'étude du métabolisme de l'histamine J. Physiol. Paris. 1960. 52, (Suppl. 2).

PACKMAN,E., ROSSI,G.et HARRISSON,J. The effect of histamine and antihistamines on body temperature . J. Pharm. Pharmacol. 1953. 5, 301-310.

PALMER,G. ,SULSER, F. et ROBINSON, G Effects of neurohumoral and adrenergic agents on cyclic A.M.P levels in various areas of the rat brain in vitro. Neuropharmacology .1973. 12, 327-337.

PATON, D. Receptors for histamine in histamine and antihistamine vol1 . Ed. Melvin Schachter . Pergamon Press. 1973. 3-24.

PENGI, M. et PI, W. Emesis in horse serum anaphylactic shock in dogs . Am. J. Physiol. 1967. 212, 131-134.

PHILLIS, J., TERECIS, A. et YORK, D. Depression of spinal motoneurones by nor adrenaline ,5 HT, Histamine. Eur.J. Pharmacol. 1968. 4, 471-475.

PHILLIS, J., TEBECIS, A. et YORK, D., Histamine and some antihistamines. Their actions on cerebral cortical neurones. Brit. J. Pharmacol. 1968. 33, 426-440.

POLLARD, H., BISCHOFF, S. et SCHWARTZ, J.C. Modification of brain HA metabolism induced by antihistamines. Agents and Actions 1973. 3, 190-191.

POLLARD, H., BISCHOFF, S. et SCHWARTZ, J.C. Decreased histamine synthesis in the rat brain by hypnotics and ana--esthetics. J. Pharm. Pharmac. 1973. 25, 920.

POLLARD, H., BISCHOFF, S. et SCHWARTZ, J.C. Increased synthesis and release of ^{3}H histamine in rat brain by reserpine. Eur. J. Pharmacol. 1973. 24, 399-401.

POLLARD, H., BISCHOFF, S. et SCHWARTZ, J.C. Turn over of histamine in rat brain and its decrease under barbiturate anesthesia. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974. (sous presse).

PRZYBYLSKI, A. Effect of the removal of cortex cerebri and the ... region on histamine suscepti--bility of guinea pigs. Acta Physiol. Polon. 1962. 13, 535-541.

REILLY, M. et SCHAYER, R. In vivo studies on histamine metabolism and its inhibition. Br. J. Pharmac. 1970. 38, 478.

REILLY, M. et SCHAYER, R. Further studies on histamine catabolism in vivo. Br. J. Pharmac. 1971; 43, 349-358.

RILEY, J. The mast cells. Edinburgh -Living stone 1959. 13.

ROBERTS, E. et SIMONSEN, D. A hypnotic and possible anal-gesic effect of indoleacetic acid in mice. Bioch. Pharmac. 1966. 1, 1875-1877.

RÖNNBERG , A. et SCHWARTZ,J.C. Répartition régionale de l'histamine dans le cerveau de rat . C.R. Acad. Sci. Paris. 1969 . Serie D . 268, 2376-2379.

RÖNNBERG ,A. , EDVINSSON,L. ,LARSSON, L. ,NIELSEN, K; et OWMAN , C; Regional variation in the presence of mast cells in the mammalian brain. Agents and actions 1973. 3,191.

ROSIERE,C. et GROSSMAN,M. An analog of histamine that stimulate gastric acid secretion without other actions of histamine . SCIENCE 1951. 113,651.

SAWYER,C. Rhinencephalic involvement in pituitary activation by intraventricular histamine in the rabbit under nembutal anesthesia. Am. J. Physiol. 1950. 162, 37-43.

SCHAYER , R., KOBAYASHI, Y. et SMILEY , R. Dtermination of histamine as an isotopic derivative . J. Biol. Chem. 1955. 212, 593.

SCHAYER, R. Catabolism of physiological quantities of his-tamine in vivo . Physiol. Rev. 1959. 39, 116.

SCHAYER ,R. et REILLY,M. In vivo formation and catabolism of ^{14}C histamine in mouse brain . J. Neurochem. 1970 . 17, 1649- 1655 .

SCHAYER ,R. et REILLY ,M. Formation and fate of histamine in rat and mouse brain .J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973. 184, 33-40 .

SCHYER,R. et REILLY ,M. Effect of psychoactive drugs on in vivo metabolism of ^{14}C . Histamine in mouse brain . Arch. Int. Pharmac. Ther. 1973. 203,1; 123-131.

SHAW,G. Hypothermia produced in mice by histamine acting on the central nervous system . Brit. J. Pharmacol. 1971. 42, 205-214.

SCHIAVI, R., ADAMS,J. et STEIN , M. ' Effect of hypothalamic lesions on histamine toxicity in the guinea pig .
Ann. J. Physiol. 1966. 211,5, 1269-1273.

SHIMIZU,H. ,CREVELING,C. et DALLY,J. J. Neurochem. 1970. 17,141.

SCHWARTZ,J.C,LAMPART, C. et ROSE,C. Properties and regional distribution of histidine decarboxylase in rat brain.
J. Neurochem. 1970. 17, 1527-1534.

SCHWARTZ ,J.C., LAMPART,C. ,ROSE,C., RENAULT,M. ,BISCHOFF,S., et POLLARD,H. Developpement des systèmes histaminergiques dans le cerveau du rat nouveau-né .J. Physiol. Paris .1970. 62, (suppl.3) 447.

SCHWARTZ,J.C., POLLARD,H., BISCHOFF,S.,RENAUT,M. et VERRIENE- - SAHUQUE,M. Catabolism of ^{3}H histamine in the rat brain after intracisternal administration. Eur. J. Pharmacol. 1971. 16, 326-335.

SCHWARTZ,J.,LAMPART, C.,ROSE,C., RENAUT,M., BISCHOFF,S.et POLLARD,F. Histamine formation in rat brain during deve- -loppement. J. Neurochem. 1971. 18, 1787-1789.

SCHWARTZ,J.C. ,LAMPART, C. et ROSE,C. Histamine formation in rat brain in vivo : Effects of histidine loads .
J. Neurochem. 1972. 19,801-810;

SCHWARTZ,J.C. ,ROSE,C.et CAILLENS,H. Metabolism of methyl- -histamine formed through a new pathway : décarboxylation of L. 3 methyl histidine. J. Pharmacol.Exp. Ther. 1973. 184, 766-779.

SCWARTZ,J.C., BAUDRY,M. , CHART,F., POLLARD,H.,BISCHONY,S.et KRISHNAMOORTHY,M. Histamine in the brain. Importance of transmethylation processes and their regulation. In Central Nervous System: Studies on metabolic regulation and fonction. Ed. E. Genazzani, H. Herken. Springer-Verlag, 1973. 172-184.

SCHWARTZ, J.C. Histamine in an ascending pathway in brain: Studies on localization, turn over and the effects of psycho--pharmacological agents . Comm. CINP 1974 Paris J. Pharmacol. (Paris)1974. 5,suppl. 1 71.

SGARAGLI, G.et PAVANI,F. Effects of amino acid compounds injected into cerebral spinal fluid spaces on colonic tempera--ture , arterial blood pressure and beteviour of the rat. Neuropharmacology 1972. 11, 45-56.

SHAW,G. Hypothermia produced in mice by histamine acting on the central nervous system. Brit. J. Pharmacol. 1971. 42, 205-214 .

SHORE, P. , BURKHALTER,A. et COHN, V. A method for the fluorometric assay of histamine in tissues . J. Pharmacol. Exp. Ther. 1959. 127, 182.

SINHA,J., GUPTA,M. et MALHOTRA,L. Effect of histamine and antihistaminics on central nervous [illegible] . Eur. J. Pharmacol. 1969.5,235-238.

SNYDER, S. ,AXELROD, J. et BAUER,H. The fate of C^{14} histamine in animal tissues . J. Pharmcol. Exp. Ther. 1964. 144, 373-379.

SNYDER, S., BALDES-SARINI,M. et AXELROD ,J. A sensitive and specific enzymatic isotopic assay for tissue histamine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1966. 153, 544-547.

SNYDER,S., GLOWINSKI,J. et AXELROD, J. The physiologic disposition of ^{3}H histamine in the rat brain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1966. 152,

SNYDER, S. et TAYLOR, K. In perspectives in neuropharmacology : a tribute to Julius Axelrod . Ed. by Snyder, S.H. Oxford university Press.N.Y. 1972. Histamine in the brain: a neurotransmiter?

SNYDER, S. Dynamics of brain histamine . Comm. Collegium Internationale Neuropsycho- Pharmacologicum IX ème congrès Paris .1974. J. Pharmacol. Paris 1974. 5, (suppl. 1) 70.

STERN, P. The relation of histarine in C.N.S. to the aggressive behaviour of mice . J. Pharmacol. 1974.(suppl.2) Tome 5, 96. Communication au C.I.N.P. Juillet 1974. Paris.

SZENTIVANYI, et SZEKELY, J. Anaphylaxis and nervous system. Ann. Allergy 1958. 16, IV, 389-392.

TAYLOR, K. et SNYDER, S. Histamine in rat brain : sensitive assay of endogenous levels , formation in vivo and lowering by inhibitors of histidine decarboxylase . J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971. 22, 619 -633.

TAYLOR, K. et SNYDER, S. Brain histamine : Rapid apparent turn over altered by restraint and cold stress. Fed. Proc. 1971. 30,501.

TAYLOR, K., GFETTER, E. et SNYDER, S. Regional localization of histamine and histidine in the brain of the rhesus monkey. Brain Res. 1972. 41, 171- 175.

TAYLOR, K. et SNYDER, S. Dynamics of the regulation of histamine levels in mouse brain . J. Neurochem. 1972. 19,341-354.

TAYLOR, K. et SNYDER, S. Histamine methyl transferase : Inhibition and potentiation by antihistamines. Mol. Pharmacol. 1972. 8, 300.

TAYLOR, K. et SNYDER,S. The release of histamine from tissue slices of rat hypothalamus . J. Neurochem. 1973 . 21,5. 1215-1223.

TEBECIS, A. Effects of histamine on the toad spinal cord. Nature 1970 . 225, 196-197.

TRENDELENBURG, U. Circulation Res. 1957. 5, 105-110.

TUOMISTO, L. et ERIKSSON, L. Central antidiuretic effect of histamine in the unanaesthetised goat; effects of H_1 and H_2 antagonists. Comm. IUPHAR IX ème congrès Paris 1974. Résumé dans J. Pharmacol. (Paris) 1974. 5, suppl. 2 101.

UNGAR, G. et WILSON, J. Increase in brain histamine by tremorine. Fed. Proc. 1963. 22, 273.

VERDIERE-SAHUQUE ,M., BERBEAUX,[illegible], ROSE, C. et SCHWARTZ,J.C. Studies on histamine synthesis and its inhibition in mouse brain. J. Pharmacol. Paris 1974. 5, 526.

VERDIERE,M. ,ROSE,C. et SCHWARTZ,J.C. [illegible] histamine synthesis and release in hypothalamic slices : Effects of K^+ and psychoactive drugs . Comm. au C.I.N.P. IX ème congrès J. Pharmacol. Paris 1974, 5 suppl 2 [illegible].

VOGT,M . Catecholamines in the brain . Pharmacol. Rev. 1959. 11,483.

WHITE,T. Formation and catabolism of histamine in brain tissue in vitro . J. Physiol. 1959. 149, 34-42.

WHITE, T Formation and catabolism of histamine in cat brain in vivo . J. Physiol.(Lond.) 1960, 152, 299.

WHITE,T. Inhibition of the methylation of histamine in the cat brain . J. Physiol. 1961. 159, 191-196.

WHITE, T. Biosynthesis , metabolism, and function of histamine in the nervous system. Fedn. Proc. 1964. 23;1103 -1106;

WHITE,T. Histamine and methylhistamine in cat brain and other tissues . Br; J. Pharmacol. 1966; 26, 494-501.

WHITE,T. Histamine in the brain Hand book of experimental Pharmacology vol. XVIII . Histamine and antihistaminics 1966. 789-796.

WOLF ,P. et MONNIER,M. Electroencephalographic behavioural and visceral effects of intraventricular infusion of histamine in the rabbit . Agents and Action 1973. 3, 196.

WUNNENBERG, W. et BRUCK ,K. Single unit activity evoked by thermal stimulation of the cervical spinal cord in the guinea pig. Nature 1968. 218, 1268-1279.

YARBROUGH,G. ,LAKE, N. et PHILLIS,J. The role of calcium in monoamine induced depression of cerebral cortical neurones. Life Sci. (1973) 13, (6) 703-711.

YOUNG, A. , PERT, C., BROWN,D. ,TAYLOR,K. et SNYDER,S. Nuclear localization of histamine in neonatal rat brain. Science. 1971. 173, 247-248

ZAPPIA,V. ,ZYDECK-CWICK, C. et SCHLENK,F. The specificity of S-adenosyl-methionine in methyltransferase reactions. J. Biol. Chem. 1969. 244, 4499-4506.

BIBLIOGRAPHIE : DOPAMINE

ANAGNOSTE,B., BACKSTRÖM,T. et GOLDSTEIN,M. The effect of 6 hydroxydopamine (6-OH-DA) on catecholamine biosynthesis in the brain of rats. Pharmacologist. 1969. 11,274.

ANDÉN,N.,CARLSSON,A., DAHLSTRÖM,A., FUXE,K., HILLAR,N. et CARSSON,K. Demonstration and mapping out of nigro nec striatal dopamine neurons. Life Sci. 1964. 3, 523-530.

ANDÉN,N. ,DAHLSTRÖM,M.,FUXE,K. et LARSSON,K. Further evidence for the presence of nigroneostriatal dopamine neurons in the rat. Amer. J. Anat. 1965. 116, 329-333.

ANDÉN,N., DAHLSTRÖM,A., FUXE,K. et HÖKFELT,T. The effecterf haloperidol and chlorpromazine on the amine levels of central monoamine neurones. Acta physiol. Scand. 1966. 68, 419-420.

ANDÉN, N., DAHLSTRÖM,A. ,FUXE,K., LARSSON,K., OLSON,L. et UNGERSTEDT,U. Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. Acta PHysiol. Scand. 1966. 67, 313-326.

ANDÉN,N.,CORRODI,H.,FUXE,K. et HÖKFELT,T. Increase impulse flow in bulbospinal noradrenaline neurons produced by catecholamine receptor blocking agents. European J. Pharmacol. 1967. 2,59-64.

ANDÉN,N., BUTCHER,S.,CORRODI,H.,FUXE,K. et UNGERSTEDT,U. Receptor activity and turn over of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. Euro. J. Pharmacol.1970. 11,303-314.

ANDÉN,N., CORRODI,H., FUXE,K. et UNGERSTEDT,U. Importance of nervous impulse flow for the neuroleptic induced increase in amine turn over in central dopamine neurones. European J. Pharmacol. 1971. 15, 193-1933.

ANDÉN,N. ,CORRODI,H. et FUXE,K. Effect of neuroleptic drugs on central catecholamine turn over assessed using tyrosine and dopamine β hydroxylase inhibitors. J. Pharm. Pharmacol. 1972. 24, 183-188.

ASKEW ,B. Hyperpyrexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine to aggregated mice. Br. J. Pharmac. Chemother. 19, 245-257 . 1962.

AXELROD,J. Metabolism of epinephrine and other sympatho--mimetic amines. Physiol. Rev. 1959. 39,751.

BARNES,L. ,CANN,F., KARCZMAR,A.,KINDEL,G. et LONGO,V. Effects of L-DOPA on behaviour and on brain amines in mice treated with 6-hydroxy.dopamine . Pharmac. Biochem. Behav. 1973. 1-(1),35-40.

BARNETT,A. et TABER, R. . The effects of diethyldithiocarbamate and L-DOPA on body temperature in mice. J. Pharm.Pharmac. 1968 20, 600-604.

BARNETT,A.,GOLDSTEIN,J. et TABER,R. Apomorphine induced hypothermia in mice : a possible dopaminergic effect. Arch. Int. Pharmacodyn. 1972. 198,242-247.

BARTHOLINI,G.,DA PRADA,M. et PLETSCHER,A. Decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine by 3.4 dihydroxyphenylalanine after inhibition of extracerebral decarboxylase. J. Pharm. Pharmacol. 1963. 20, 228-229.

BARTHOLINI,G. et PLETSCHER,A. Cerebral accumulation and metabolism of ^{14}C-DOPA after selective inhibition of peripheral decarboxylase. J. Pharmacol. exp. Ther. 1968. 161,14.

BARTHOLINI,G.,HAEFELY, W.,JALFRE,M.,KELLER,H. et PLETSCHER,A. Effects of clozapine on cerebral catecholaminergic systems. Brit. J. Pharmacol. 1972.

BAUMGARTEN,H., BJORKLUND,A,LACHENMAYER,A., NOBIN,A. et STAVIMI,V. Long lasting selective depletionoof brain serotonin by5-6 dihydroxytryptamine. Acta Physiol. Scand ,1971. Suppl.373-1.

BAUMGARTEN,H.,EVETTS,K.,HOLMAN,R.,IVERSON,L. VOGT,M. et WILSON,C. Effects of 5-6 Dihydroxytryptamine on monoaminergic neurons in the central nervous system of the rat. J. Neurochem. 1972. 19,1587.

BERTLER,A., FALK,B., OWMAN,W. et ROSENGREEN,E. The localisation of monoaminergic blood-brain barrier mechanism in"2nd symposium on catecholamines",Milan, Juillet 1965 : 369-385. William and wilkins , baltimore, 1966.

BERTLER,A. et ROSENGREEN,E; Possible role of brain dopamine. Pharmacol. Rev. 1966. 18, 769-773;

BESSON,M. ,CHERAMY,A. ,FELTZ,P. et GLOWINSKI,J. Release of newly synthesized dopamine from dopamine containing terminals in the striatum of the rat . Proceedings of the Natl. acad. of Sci. 1969. 62, 741-748.

BIZZI,A., BONACCORSI,A., JESPERSEN,S., JORI,A. et GARATTINI,S. Pharmacological studies on amphetamine and fen_fluramine. In: Amphetamine and related compounds. Eds. E. Costa et S. Garattini Raven Press. N.Y. 1970. 577-595.

BLANK,C., MURRIL,E. et ADAMS,R. Central nervous system effects of 6_aminodopamine and 6_hydroxydopamine . Brain. Res. 1972. 45, 635-637.

BLONDAUX,C., JUGE,A ., SORDET,F.,CHOUVET,G., JOUVET,M. et PUJOL,J. Modification du metabolisme de la sérotonine céré- - brale induite chez le rat par administration de 6_Hydroxydopa Brain . Res. 1973. 50, 101-114.

BOISSIER,J. et SIMON,P. Action de la caféine sur la motilité spontanée de la souris . Arch. int. Pharmacodyn. 1965. 158, 212-221.

BORGMAN, R. ,Mc PHILLIPS,J. ,STITZEL,L. et GOODMAN,L. Synthesis and pharmacology of centrally acting dopamine derivatives and analogs in relation to Parkinson's disease . Med.Chem. 1973. 16,6 . 630-633.

BRANEAU,K. et AXELROD,J. Ring dehydroxylation and of noradrenaline and dopamine in the intact rat brain. In Frontiers in catecholamine Research. 1973. 129,131.

BRESSE,G. et TRAYLOR,T. Depletion of brain and dopamine by 6 hydroxydopamine. Br. J.Pharmac. 1971.

BRESSE,G. et HOWARD,J. Effect of central catecholamine alterations on the hypothermic response to 6 hydroxydopamine in desipramine treated rats . Br. J. Pharmacol. 1971. 43, 671-674.

BRESSE,G., MOORE,R. et HOWARD,J. Central actions of 6 hydroxy- -dopamine and phenylethylamine derivatives on body temperature in the rat. J. Pharmac. exp. Ther. 1972. 180; 591-602.

BREZENOFF,H. et COHEN,G. Hypothermia following intraventricular injection of a dopamine derived tetrahydroisoquinoline alkaloid. Neuropharmacology 1973. 12, 1033-1038.

BRITTAIN,R. et HANDLEY, S. Temperature changes produced by the injections of catecholamine and 5 hydroxytryptamine into the cerebral ventricles of the conscious mouse. J. Physiol. 1967. 192, 805-813.

BRUINVELS,J. Effect of noradrenaline and 5 hydroxytryptamine in the rat after intracisternal administration. Neuropharmacology 1970 . 9,277;

BUNNEY,B. ,WALTERS,J.,ROTH,R. et AGHAJANIAN,G. Dopaminergic neurones: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973. 185, 560-57

BURKS, T. et KENNEDY ,M. Temperature responses of unanesthetized cats to dopamine. Proc. west. Pharmacol. Soc. 1973. 16, 1

BUTCHER,L. ,ENGEL,J. Behavioral and biochemical effects of L.DOPA after peripheral decarboxylase inhibition. Brain . Res. 1969, 15,233-242.

CABANAC,M. et HARDY,J. Reponses unitaires et thermorégulatrices lors de réchauffements et refroidissements localisés de la région pré-optique et du mésencéphale chez le lapin . J. Physiol. Paris 1969. 61,331-347.

CACCIA,S. CECCHETTI,G. ,CARATTINI,S. et USI,A. Interaction of (+) amphetamine with cerebral dopaminergic neurones in two strains of mice , that show different temperature response to this drug. Brit. J. Pharmacol. 1973. 49, 400-406.

CARLSSON,A. The occurence,distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. Pharmacol. Rev. 1959. 11, 490-493.

CARLSSON,A. et LINDQVIST,M. Effect of chlorpromazine or haloper-ridol on formation of 3 - methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain . Acta Pharmacol. toxicol. 1963. 20, 140-144.

CARLSSON,A. Amphetamine and brain catecholamines, in Amphetamines and related compounds . Ed: E. Costa etS. Garattini. Raven Press, N.Y. 1970. 289-300.

CHIEL,H. YEHUDA,S. et WURTMAN,R. Developement of tolerance in rats to the hypothermie effects of D Amphetamine and Apomorphine . Life Sciences 1974. 14, 483-488.

CLARL,G. ,MAGOUN, H. et RAMSON, S. Hypothalamic regulation on body temperature . J. Neurophysiol. 1939. 2, 61-80.

CONNOR,J. Caudate nucleus neurones : correlation of the effects of substantia nigra stimulation with iontophoretic dopamine. J. Physiol. (London) 1970. 691-703.

CONSTANTINIDIS,J. BARTHOLINI, G., TISSOT,R. et PLETSCHER,A. Accumulation of dopamine in the parenchyma after decarboxylase inhibition in the capillaries of brain . Experientia 1968. 24,130-131.

CONSTANTINIDIS,J., TORRE de la,J.,TISSOT,R. et GEISSBÜHLER,F.
La barrière capillaire pour la DOPA dans le cerveau et les diffé-
-rents organes . Psychopharmacologia(Berlin).
1969. 15, 75-87.

CORRODI,H., FUXE,K. et HÖKFELT,T. Life Sci. 1967. 6,767 - 774.

CORRODI,H.,FUXE,K. et UNGERSTEDT,U. Evidence for a new
type of dopamine receptor stimulating agent .
J. Pharm. Pharmacol. 1971. 23, 989-991.

CORRODI,H., FARNEBO,L.,FUXE,K.,HAMBER,B. et UNGERSTEDT,U.
E.T. 495 and brain catecholamine mechanisms: evidence for
-lation of dopamine receptors. Europ. J. Pharmacol. 1972.
20, 195-204.

COSTA,E. et GARATTINI,S. (Eds) International Symposium
on Amphetamine and Related Compounds. Raven Press. N.Y. 1970.

COSTALL,B. et NAYLOR, R. The substantia nigra and stereo-
-typed behaviour. European J. Pharmacol. 1972. 18, 95.

COSTALL,B. et NAYLOR ,R. On the mode of action of apomorphi-
-ne. European J. Pharmacol. 1973. 21, 350-361;

COSTALL,B. et NAYLOR, R. The role of the substantia nigra
in the locomotor stimulant action of amphetamine.
Br. J. Pharmac. 1973. 49, 29 - 36.

COSTALL,B. et NAYLOR,R. The site and mode of action of E.T. 495 for the mediation of stereotyped behaviour in the rat . Naunyor. Schmiedeberg's . Arch. Pharmacol. 1973. 278, 117-133.

COSTENTIN,J. Apomorphine receptors involved in thermo--regulation and motor activity . CommunicationC.I.N.P. Paris.Juillet 1974. J. Pharmacol. Suppl. 2 . 5, 31.

COSTENTIN,J., SCHWARTZ,J.C.et BOULU,R. Dopamine et thermorégulation : Etude pharmacologique. J. Pharmacol. (Paris) 1974. 5-3, 455-456. (résumé communication à l'associa--tion française des pharmacologistes . IX[ème] réunion. Marseille 26-27 Avril 1974.)

COSTENTIN,J.,BOULU,R. et SCHWARTZ ,J.C. [illegible] induites de la sensibilité de récepteurs [illegible] centraux . Communication Association des Pharmacologistes. XII [ème] réunion . Paris 11-12 octobre 1974 . A paraître J. Pharmacol.

COYLE,J. et SNYDER,S. Antiparkinsonian drugs : inhibition of dopamine uptake in the corpus striatum as a possible mecha--nism of action . Sciences. 1969. 166, 899-901.

DAHLSTRÖM,A. et FUXE ,K. Localization of monoamines in the lower brain stem. Experientia (1964) 20, 398.

DA PRADA, M. et PLETSCHER, A. Acceleration of the cerebral dopamine turnover by chlorpromazine. Experientia(Basel) 1966. 22, 465 -469 .

DAVIES, J. et REDFERN, P. A note on the effect of amanta-
-dine on body temperature in mice . J. Pharm. Pharmac. 1973.
25 , 705 -707 .

DRESSE,A. et MIEMEGEERS, C. La stimulation par l'apomorphine
de certains centres nerveux . Est-elle sujette à tachyphylaxie?
C.R. Soc. Biol. 1961. 155, 1713 -1715;

ERNST, A. The role of biogenic amines on the extra pyramidal
system. Acta Physiol. Pharmacol. Neer. 1969. 15, 141 -151.

EVERETT,G. et BORCHERDING, J. L. DOPA : Effect on concentration
of dopamine, norepinephrine and serotonine in brains of mice .
Science 1970 . 168, 849.

FALK,B.,HILLARP,N. ,THIEME,G. et TORP,A. Fluorescence of
catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde.
J. Histochem. Cytochem. 1962, 10 ,348 -354.

FARNEBO, L. ,FUXE,K. ,GOLDSTEIN,M., HAMBERGER,B. et UNGERSTEDT,U.
Europ. J. Pharmacol. 1971 . 16, 27 -38 .

FELDBERG,W. et SHERWOOD,S. Injections of drugs into the
lateral ventricle of the cat. J. Physiol. 1954 . 123, 148-167.

FELDBERG,W. et MYERS ,R. A new concept of temperature
regulation by amines in the hypothalamus. Nature. Lond.200
1963. 1325.

FELBERG,W. et MYERS, R. Effect on temperature of amine injected into the cerebral ventricles . A new concept of temperature regulation. J. Physiol. Lond. 1964. 173,226--237.

FELDBERG,W. et MYERS,R. Changes in temperature produ--ced by microinjection of amines into the anterior hypotha--lamus of cats . J. Physiol. Lond. 1965. 177, 239-245.

FELDBERG,W. et LOTTI,V. Temperature responses to [illegible] and inhibitor of M.A.O. injected into the cerebral ventricles of rats . Br. J. Pharmacol. Chemother. 1967. 31,152-161.

FELDBERG,W. The monoamine of the hypothalamus as mediators of temperature responses. In : Recent advances in phar[illegible] --logy 4ème edition . Eds. J.M. Robson et R.S. Stacey Churchill L.T.D 1968. chap. 13, 349-398.

FELDBERG,W. On the mechanism of action of pyrogen in Pyrogen and Fever . Ciba foundation symposium .Edited by Wolstenholme and Birch Londres. 1971. Churchill et Living stone Edit. 101,113.

FIBIGER,H. ,LONSBURY,B. ,COOPER,H. et LYTLE ,L. Early behavioural effects of intraventricular administration of 6 hydroxydopamine in the rat. Nature 1972. 236,209-211.

FUXE, K. ,HÖKFELT,T. et NILSSON,O. Observations on the cellular localization of dopamine in the caudate nucleus of the rat. Z. Zellforsch 1964. 63, 701-706.

FUXE,K. et UNGERSTEDT ,U. Histochemical ,biochemical and functional studies on central monoamine neurons after after acute and chronic amphetamine administration in: Amphetamine and related compounds . Eds. E. Costa et S. Garattini Raven Press N.Y. 1970. 257-288.

FUXE,K. et SJÖQVIST,F. Hypothermic effect of apomorphine in mouse . J. Pharm. Pharmacol.1972. 24, 702-705.

FUXE ,K., CORRODI,H., HÖKFELT,T. ,LIDBRINK,P. et UNGERSTEDT, U. Ergocornine and 2-Br alpha-ergocryptine . Evidence for prolonged dopamine receptor stimulation. Med. Biol. 1974. 52(2), 12I,132.

GESSA,G., CIAY,G. et BRODIE,B. Evidence that hyper--thermia produced by d- amphetamine is caused by a peripheral action of the drug. Life Sciences . 1969. 8-1, 135-145;

GEYER,M., SEGAL,D. et MANDELL,A. Effect of intraventricular infusion of dopamine and norepinephrine on motor activity. Physiol. Behav. 1972. 8, 653.

GIRAULT,J. ,KANDASAMY,B. et JACOB,J. Actions centrales des amines catéchiques sur la température du lapin éveillé. Antagonismes par des adrénolytiques α et β. J. Pharmacol. (Paris) 1974.5,3, 343-362.

GLOWINSKI,J. et IVERSEN,L. Regional studies of catechol--amines in the rat brain . I . Disposition of ^{3}H norepi--nephrine, ^{3}H dopamine and ^{3}H Dopa in various regions of the brain J. Neurochem. 1966. 13, 665-669.

GLOWINSKI,J. Effects of amphetamine on various aspects of catecholamine metabolism in the central nervous system of the rat. In: Amphetamine and related compounds . Eds. E. Costa et S. Garattini . Raven Press N.Y. 1970 . 301-316.

GLOWINSKI,J., AGID,Y.,BESSON,M., CHERAMY,A.,GAUCHY,C. et JAVOY,F. Regulation of DA. synthesis in the nigroneo--striatal System. In Frontiers in catecholamine Research. 1973. 605-611.

GRABOWSKA,M.,MICHALUK,J., ANTKIEWICZ,L. Possible involvement of brain serotonin in apomorphine -induced hypothermia. European J. Pharmacol. 1973. 23, 82-89.

GREENBLATT,E. et OSTERBERG,A. Correlations of activating and lethal effects of excitatory drugs in grouped and isolated, mice.J. Pharmac. Exp. Ther. 1961. 131,115-119.

HEIKKILA,R. et COHEN,G. Inhibition of biogenic amine uptake by hydrogen peroxyde: A mechanism for toxic effects of 6- Hydroxydopamine. Sciences. 1971. 172, 1257-1258.

HILL,H. et HORITA,A. Inhibition of D-amphetamine hyperthermia by blockade of dopamine receptors in rabbits. J. Pharm. Pharmc. 1971. 23,715-717.

HILL,H? , et HORITA,A. A pimozide sensitive effect of apomorphine on body temperature of rabbit. J. Pharm. Pharmacol. 1972. 24, 490-491.

HILL,H. Effect of 6-hydroxydopamine on brain catecholamines and D- amphetamine hyperthermia in the rabbit. In the pharmacology of thermoregulation . Lomax and Schönbaum. (Karger, Basel) 1973. 484.

HELLON,R. Hypothalamic neurons responding to changes in hypothalamic and ambient temperatures. in Hardy, Gagge and Stolwijk. Physiological and behavioral temperature regulation. Thomas, Springfield1970. 463-471.

HIDAKA,H. Picolinic acid derivatives as inhibitors of dopamine β - hydroxylase in vivo:their effects on blood pressure and stress ulcer.in Frontiers in catecholamine Research 1973. 87-90. Pregamon Press.

HO,I., LOH,H. et WAY,E. Influences of 5-6 dihydroxytryptamine on morphine tolerance and physical dependence. European J. Pharmacol. 1973. 21, 331- 336;

HÖKFELT,T. et UNGERSTEDT, U. Specificity of 6 hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurones: an electron and fluorescence microscopic study with special reference to intracerebral injection on the nigro striatal dopamine system . Brain Res. 1973. 60, 269-297.

HORITA,A. et HILL,K. Hallucinogens amphetamines and temperature regulation in the pharmacology of thermoregulation. Symp. San Francisco 1972. Karger- Basel 1973. 417-431.

HORITA,A. et HAMILTON, A. The effects of D-L ∝ methyl-tyrosine and L-DOPA on the hyperthermic and behavioural actions of L.S.D. in rabbits. 1973. Neuropharmacology. 12, 471-476.

HORITA, A. et QUOCK ,R. Dopaminergic mechanism in drug induced temperature effects . Proc. 2 nd Sympo. Pharmacology of thermoregulation Paris 1974. à paraître (KARGEL-BASEL .1974.)

HULST,S. et DE WIED ,D. Changes in body temperature and water intake following intracerebral implantation of carbachol in rats. Physiol. Behav.(1967) 2, 367-371.

JACOB,J. ,SUAUDEAU,C., et MICHAUD,G. Actions de la nor--adrénaline , de la dopamine, de l'isopropyl-noradrénaline et de la sérotonine administrées par voie intracisternale et sous cutanée sur la température du rat éveillé. J. Pharmacol.(Paris) 1971. 2-4, 401-422.

JAVOY,F. et GLOWINSKI,J. Dynamic charateristics of the "functional compartment" of dopamine in dopaminergic terminals of the rat striatum. J. Neurochem. 1971. 18,1305.

JAVOY,F. Metabolisme de la dopamine dans les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale chez le rat. Thèse Docteur d'état Sciences .Paris. Juin 1972.

JELLINEK,P. Dual effect of dexamphetamine on body temperature in the rat. European J. Pharmacol. 1971. 15, 389-392.

JEQUIER,E., LOVENBERG,W. et SJOERDSMA,A. Trytophan -- hydroxylase inhibition : the mechanism by which p. chlorophenyl--alanine depletes rat brain serotonin. Mol. Pharmacol. 1967. 3, 274.

JOHNSTON,J. Biochem. Pharmacol. 1968. 17, 1285-1297.

JORI,A. et GARATTINI,S. Interaction between imipramine like agents and catecholamines induced hyperthermia. J. Pharm. Pharmacol. 1965. 17,480.

KATZ,R., GOODWIN,,J. et KOPIN,I. Life Sci. 1969. 8, 561-569.

KEKABIAN,J. ,PETZOLD,G. et GREENGARD,P. Dopamine sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor" . Proc.Nat. Acad. Sci. (Wash.) 1972. 69, 2145-2149.

KEHR,W., CARLSSON,A., LINDQVIST,M. ,MAGNUSSON,T; et ATACK,C. Evidence for a receptor mediated feedback control of striatal tyrosine hydroxylase activity. J. Pharm. Pharmacol. 1972. 24, 744-747.

KOE,B. et WEISSMAN,A. p. chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. exp. Ther. 1966. 154, 499-516.

KRUK, Z. The effect of drugs acting on dopamine recep--tors on the body temperature of the rat. Life Sci.1972. 11, 845-850 .

LADURON,P. New concepts on the N-méthylation reactions of biogenic amines in adrenal medulla and brain . In Frontiers in catecholamine Research . Ed. E. Usdin et S. Snyder. Pergamon Press. 1973. 121,128.

LAGERSPETZ,K., KOPROWSKI,H., DARNELL,M. et TARKKONEN,H. Thermoregulation in group B arbovirus, resistant and group B arbovirus, susceptible mice . Am. J. Physiol. 1973. 225,3, 532-537.

LANGER,S. The degeneration contraction of the nictitating membrane in the unanesthetized cat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1966. 151; 66 - 72.

LEHMANN,A. Atlas stéreotaxique du cerveau de la souris. Ed. du C.N.R.S. 1974.

LOMAX,P. et KIRKPATRICK, W. Temperature changes following iontrophoretic injection of actylcholine into the rostral hypothalamus of the rat. Neuropharmacology 1970. 9, 195-202.

MAJ,J., GRABOWSKA,M. et GAJDA,I. Effect of apomorphine on motili-lity in rats . European J. Pharmacol. 1972. 17, 208-214.

MC CULLOUGH,D., MILBERG,J. et ROBINSON, S. A central site for the hypothermic effects of (+) amphetamine sulphate and p. hydroxyamphetamine hydrobromide in mice . Br. J. Pharmac. 1970. 40, 219-226.

MC GEER,E., LING,G. et MC GEER,P. Conversion of tyrosine to catecholamines by rat brain in vivo. Biochem. Biophys. Res. Coonon. 1963. 13,291.

MC LENNAN,H. et YORK,D. The action of dopamine on neurones of the caudate nucleus. J. Physiol. (London) 1967. 189, 393-402.

MAJ, J. et PAWLOWSKI, L. The hypothermic effect of L. Dopa in the the rat. Life Sci. 1973. 13, 141-149.

MAIEC,D. et KLEINROK,Z. The spontandous motility of rats after intraventricular injection of dopamine . Neuropharmacology 1972. 11, 331.

MANDELL, A. et SPOONER,C. Psychochemical research studies in man . SCIENCE 1968. 162? 1442.

MANTEGAZZA,P. , NAIMZADA,K. et RIVA, M. Effect of Propano--lol on some activities or amphetamine. European. J. Pharmacol. 1968. 4, 25-30.

MASUOKA ,D.,SCHOTT,H. et PETRIELLO, L. Formation of catechol--amine by varicus areas of cat brain. J. Pharmacol. 1963. 139, 73-76.

MATSUMOTO,C. et SHAW,W. The involvement of plasma free fatty acids in (+) amphetamine induced hyperthermia, in rats. J. Pharm. Pharmacol. 1971; 23, 387-388.

MATSUMOTO,C et GRIFFIN,W. Antagonism of (+) amphetamine induced hypermia in rats by pimozide. J. Pharm. Pharmac. 1971. 23,710.

MILHAUD,C. et GLOWINSKI,J. Metabolisme de la dopamine ^{14}C dans le cerveau du rat . C.R. Acad. Sc. 1962. 255,203-205.

MORPUGO,C. et THEOBALD,W. Influence of imipramine like compounds and chlorpromazine on the reserpine hypothermia in mice and amphetamine hyperthermia in rats. Med. Pharmacol. Exp. 1965. 12, 226.

MYERS,R. et YAKSH, T. Feeding and temperature responses in the unrestrained rat after injections of cholinergic and aminergic substances into the cerebral ventricles. Physiol. 1968. 33 917-928.

MYERS,R. et YAKHM ,T. Control of body temperature in the unanesthetized monkey by cholinergic systems in the hypothalamus. J. Physiol. (London) 1969. 202, 483-500.

MYERS?,R. Temperature regulation. Neurochemical systems in the hypothalamus . In the "hypothalamus" Eds Haymaker, Anderson and Nauta .(Thomas , Springfield. 1969;.)

MYERS ,R. et YAKSH,T. Thermoregulation around a new "set point" established in the monkey by altering the ratio of sodium to calcium ions within the hypothalamus.
J. Physiol. 1971. 218, 609-633.

NACHMANSOHN,D. Propriétés et fonctions des protéines dans les membranes excitables; un modèle intégral de l'excitabilité nerveuse. Biochimie. 1973. 55, 365-376.

NAGATSU,T. ,HIDAKA,H., KUSUYA,H., TAKEYA, K. ,UMEZAWA,H., TAKEUCHI,T et SUDA,H. Inhibition of dopamine β-hydroxy--lase by fusaric acid (5 - butylpicolinic acid) in vitro and in vivo . Bioch. Pharmacol. 1970. 19,1, 35-44.

NAHORSKI,S., ROGERS,K. et BINNS,J. Cerebral phospho--diesterase and the dopamine receptor . J. Pharm. Pharmac. 1973. 25, 912-913.

NAKAMURA, K. et THOENEN, H. Hypothermia induced by intraventricular administration of 6-hydroxydopamine in rats . Eur. J. Pharmac. 1971. 16, 46-53.

NEFF,N. ,YANG,H. et GORIDIS,C. Degradation of the transmitter amines by specific types of monoamine oxidases. In Frontiers in catecholamine Research . 1973. 133,137.

NG,K., CHASE,R., COLBURN,R. et KOPIN,I. Dopamine: stimulation induced release from central neurons. SCIENCE 1971. 172, 487-489.

NYBACK, H. et SEDWALL,G. Effect of chlorpromazine on accumulation and disappearance of catecholamine formed from ^{14}C tyrosine in brain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968. 162,294-301.

NYBACK,H. Effect of brain lesions and chlorpromazine on accumulation and disappearance of catecholamines formed in vivo from ^{14}C tyrosine . Acta Phsiol. Scand. 1972. 84,54-64.

PALKOVITS,M. ,BROWNSTEIN,M. ,SAAVEDRA,J. et AXELROD,J. Norepinephrine and dopamine content of hypothalamic nuclei of the rat. Brain Res. 1974. 77,137-149.

PAPESCHI,R. et RANDRUP,A. Catalepsy, sedation and hypother--mia induced by alpha methyl -p- tyrosine in the rat. AN ideal tool for screening of drugs active on central catecholaminergic receptors. Pharmakopsychiat. 1973. 6, 137-147.

PLETSCHER,A. et BARTHOLINI,G. Le métabolisme de la DOPA en rapport avec la thérapeutique du syndrôme de Parkinson. In Actualités pharmacologiques XXIV ème série , Masson et Cie 1971. 26-49.

POIRIER,L. et SOURKES, T. Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum. Brain. 1965. 88,181-192.

PUECH,A. ,SIMON,P. ,CHERMAT,R., BOISSIER,J. Profil neuropsycho--pharmacologique de l'apomorphine. J. Pharmacol.(Paris) 1974. 5-2, 341-254.

PUECH,A. Apomorphine et psychopharmacologie expérimentale. Thèse doctorat med. Paris 1974.U.E.R. ' Bichat.

QUOCK ,R. et HORITA,A. Apomorphine : modification of its hyperthermic effect in rabbits by chloropherylalanine. Science. 1974.. 183, 539- 540.

REGNIER,G. ,CANEVARI,R. ,LAUBIE,M. et le DOUAREC,J. Synthesis and vasodilator activity of new piperazine derivatives. J. Med. Chem. 1968. 11, 1151.

REICHENBERG,K. et VETULANI,J. Intraventricular injections of L Dopa : the effect on rat locomotor activity and body temperature. European J. Pharmacol. 1973. 22, 376-379.

ROMMELSPACHER ,H., SCHULZE, G. et STRAUSS ,S. Influence on thermoregulation by specific interference with the metabolism of amine transmitters in the hypothalamus. J. Pharmacol. (Paris) 1972. 540. Réunion commune franco-allemande.

SANER,A. et THOENEN, H. Model experiments on the mole-cular mechanism of action of 6 - hydroxydopamine . Molec. Pharmacol. 1971. 7, 147-154.

SCATTON,B. et JULOU,L. Action des neuroleptiques , en traitement unique, sur la synthèse de la dopamine au niveau des systèmes dopaminergiques mesocorticaux du Rat. Communication Association des pharmacologistes . XII ème réunion Paris 11-12 Octobre 1974.A paraître J. Pharmacol.

SCHOENFELD,R. et URETSKY, N. Altered response to apomorphine in 6-hydroxydopamine treated rats . Eur. J. Pharmacol. 1972. 19 , 115-118.

SCHOENFELD,R. et URETSKY,N. Enhancement by 6-hydroxy--dopamine of the effects of DOPA upon the the motor activity of rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973. 186,616-624.

SCHWAB,R. ,ENGLAND,Jr. ,POSKANZER,D. et YOUNG ,R. Amantadine in the treatement of Parkinson's disease. JJ. Amer. Med. Assoc. 1969. 208,1168.

SEEMAN,P. et LEE,T. The dopamine releasing actions of neuroleptics and ethanol. J. Pharmacol. Exp.Ther. 1974. 190, 131-140.

SHEARD,M. et AGHAJANIAN,G. Neurol. release of brain serotonin and body temperature. Nature. 1967. 216, 495-496.

SIMMONDS,M. et IVERSEN ,L. Thermoregulation : Effects of environmental temperature on turn of hypothalamic norepine--phrine . Science . 1969. 163, 473-474.

SIMMONDS, M. Effect of environmental temperature on the turn over of noradrenaline in hypothalamus and other areas of rat brain. J. Physiol. 1969. 203, 199-210.

SIMMONDS,M. et URETSKY,N. Central effects of 6-hydroxydo--pamine on the body temperature of the rat. Br. J. Pharmc. 1970. 40, 630-638.

STRÖMBERG,U et SVENSSON,T. Psychopharmacologia 1971. 19,53.

TARSY,D. et BALDESSARINI,R. Pharmacologically induced beha--vioural supersensitivity to apomorphine. Nature. New. Biology. 1973. 245.148, 262-263.

THIERRY, A. , STINUS,L. , BLANC,G. et GLOWINSKY,J.
Some evidence for the existence of dopaminergic neurons in the rat cortex. Brain. Res. 1973. 50, 230-234.

TRANZER,J. et THOENEN, H. An electron microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-hydroxydopamine. 1968. Experentia. 24,155-156.

TSOUCARIS-KUPPER,D. et SCHMITT,H. Hypothermic effect of sympathomimetic agents and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. Neuropharmacology 1972. 11, 625-635.

UNGERSTEDT,U. 6-hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons. Europ. J. Pharmacol. 1968. 5, 107-110.

UNGERSTEDT,U., BUTCHER,L. ,BUTCHER,S. ,ANDÉN,N. et FUXE,K.
Direct chemical stimulation of dopaminergic mechanism in the neostriatum of the rat. Brain. Res. 1969. 14, 461-471.

UNGERSTEDT,U. et ARBUTHNOTT, G. Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro striatal dopamine system. Brain. Res. 1970. 24, 485-493.

UNGERSTEDT,U. Post synaptic supersensitivity after 6-hydro--xydopamine induced degeneration of the nigro -striatal dopamine system. Acta. Physiol. Scand. 1971. 367, 69-93.

UNGERSTEDT,U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiol. Scand. 1971. Suppl. 367,1-48.

UNGERSTEDT,U. Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behavior. Acta Physiol. Scand. (suppl. 367.) 1971. 82, 49-68.

UNGERSTEDT ,U. Histochemical studies on the effects of intracerebral and intraventricular injections of 6 hydroxy-dopamine on monoamine neurons in the rat brain. In T. Malmforms and H. Thoenen (Eds) 6 Hydroxydopamine and Catecholamine neurons: North Holland 1971. 101-127.

URETSKY, N. et IVERSEN,L. Effects of 6-hydroxydopamine on noradrenaline containing neurones in the rat brain. Nature (Lon.) 1969. 221, 557-559.

VAN ROSSUM,J. The significance of dopamine receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1966. 160, 492-494.

VOIGTLANDER,P. et MOORE,K. Dopamine release from the brain in vivo by amantadine. Science. 1971. 174, 408.

VOIGTLANDER VON,P. , ROUKA,S. et JOHNSON,G. Dopamine denervation supersensitivity and dopamine stimulated adenylcycla-se activity. Neuropharmacology (1973) 12, 1081-1086.

WEAVER,L. et KERLEY, T. Strain difference in response of mice to d-amphetamine. J. Pharm . Exp. Ther. 1962. 135, 240-244.

WEINSHILBOUM,R. ,THOA,N. , JOHNSON,D., KOPIN;I. et AXELROD,J. Proportional release of norepinephrine and dopamine hydroxylase from sympathetic nerves. Science. 1971. 174, 4016,1349-1351.

WURTMAN,R. ,CHOU,C. et ROSE,C. The fate of ^{14}C dihydroxyphenylalanine (^{14}C - DOPA) in the whole mouse. J. Pharm. Exp. Ther. 1970. 174, 351.

YEHUDA,S. et WURTMAN , R. Release of brain dopamine as the probable mechanism for the hypothermic effect of D- amphetamine Nature 1972. 240, 477- 478.

YEHUDA,S. et WURTMAN ,R. Hypothermic effect , of D- amphetamine at low ambient temperatures possible mediation by dopaminergic neurones . In : the pharmacology of thermoregulation . Symp. San Francisco 1972. Eds. E. Schönbaum, P. Lomax; (Karger,Basel 1973.) 410-416.